

STRUKTUR, KEREAKTIFAN DAN IMOBILISASI PERMUKAAN ANTIMIKROBA POLIKATIONIK: bagian 1

Oleh :

Mohamad Widodo

Staf Pengajar Sekolah Tinggi Teknologi Tekstil

ABSTRACT

Microbial infection remains one of the most serious complications in several areas, particularly in medical devices, drugs, health care and hygienic applications, hospital, textiles, water purification system, food packaging, and food storage. In the United States, approximately 2 million nosocomial infections cost nearly \$11 billion annually. Antimicrobials gain interest from both academic research and industry due to their potential to provide quality and safety benefits to many materials. In this article, research concerning the development of antimicrobial polymers is reviewed along with the discussion regarding the requirements and classification of antimicrobials, as well as factors affecting the antimicrobial activities. This is the first of two parts review. The second part will discuss antimicrobial polymers immobilized on surfaces and strategies in the design of effective biocidal surface and the optimization of their performance.

INTISARI

Infeksi mikroba masih menjadi masalah serius di beberapa bidang, terutama peralatan medik, obat-obatan, perawatan kesehatan dan aplikasi higienik, rumah sakit, tekstil, sistem pemurnian air, pengemasan dan penyimpanan makanan. Di Amerika Serikat, kira-kira 2 juta kasus infeksi nosokomial menghabiskan biaya hampir 11 milyar dolar per tahunnya. Pengembangan zat antimikroba mendapat perhatian besar dari dunia akademik maupun industri karena potensinya untuk meningkatkan mutu berbagai jenis bahan untuk berbagai keperluan yang mengutamakan keselamatan dan kesehatan. Artikel ini berisi tinjauan literatur mengenai pengembangan antimikroba polimer yang di dalamnya juga dibahas persyaratan dan penggolongan zat antimikroba, serta faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitasnya. Ini merupakan bagian pertama dari dua tulisan. Bagian kedua akan membahas imobilisasi antimikroba polimer pada permukaan padatan dan strategi perancangan permukaan bersifat antibakteri permanen serta optimasi kinerjanya.

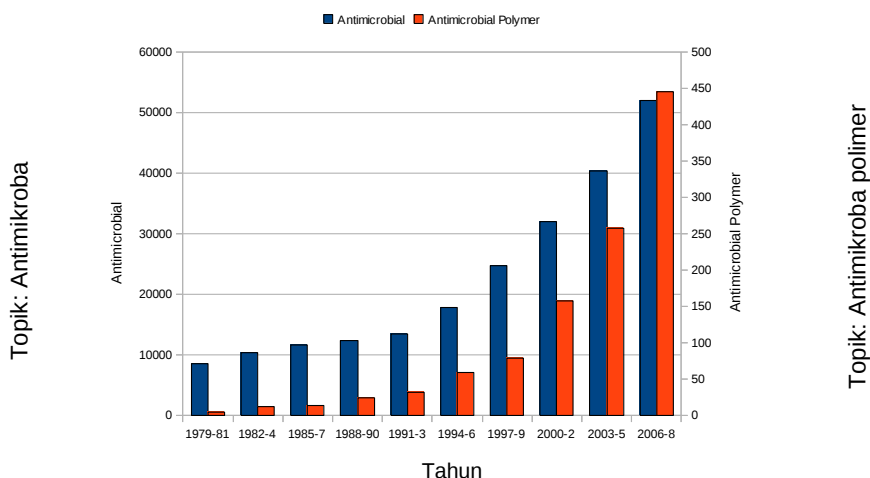
PENDAHULUAN

Kontaminasi oleh mikroorganisme sudah sejak lama menjadi persoalan dan menarik perhatian banyak pihak di berbagai bidang aplikasi seperti peralatan kesehatan, produk perawatan kesehatan, sistem pemurnian air, rumah sakit, peralatan perawatan dan pengobatan gigi, kemasan dan penyimpanan makanan, hingga produk sanitasi rumah tangga¹⁻³. Pada bidang tekstil, hal ini menjadi utama dan sangat penting untuk pakaian pelindung (*protective clothing*) dan produk tekstil medik. Gambar 1 memperlihatkan hasil pencarian dengan Scifinder untuk terbitan ilmiah tentang *antimicrobial* atau *antibacterial* dalam

rentang waktu antara tahun 1978 dan 2008. Jumlah penerbitan, yang mencerminkan aktivitas ilmiah dan minat di bidang yang bersangkutan, dapat diamati meningkat secara eksponensial. Ini menandakan bahwa pengembangan-pengembangan baru masih terus berlangsung dan menunjukkan peningkatan, yang meliputi zat-zat kimia baru, rute sintesa yang lebih efisien, pendekatan baru dalam aplikasi zat-zat antimikroba pada bahan yang lebih beraneka ragam, dan metoda karakterisasi baru.

Salah satu topik tentang antimikroba yang banyak mendapat perhatian dan sorotan di dalam literatur adalah antimikroba polikationik berbasis senyawa onium kuarterner.^{1,4} Di samping itu, studi literatur juga menunjukkan tumbuhnya perhatian yang semakin besar mengenai apa yang sering disebut di dalam literatur sebagai *non-leaching self-sterilizing surfaces*, yaitu permukaan yang mempunyai kemampuan mensterilkan dirinya dari kontaminasi bakteri secara permanen melalui pengikatan zat antimikroba secara kovalen. Studi literatur menunjukkan bahwa pengikatan kovalen zat antimikroba telah berhasil dilakukan pada permukaan berbagai macam bahan, antara lain gelas⁵⁻⁷, polimer⁸⁻¹⁵, kertas⁷, dan logam¹⁶. Salah satu studi paling awal tentang topik ini adalah studi yang dilakukan oleh Isquith *et al.*^{17,18} pada tahun 1970-an mengenai sintesa dan penggunaan senyawa amonium kuarterner alkoksisisilan untuk menghasilkan permukaan gelas dan kain kapas dengan aktivitas antimikroba permanen (*non-leaching*).

Tinjauan tentang antimikroba pada tulisan ini dimaksudkan sebagai kelanjutan dari tinjauan yang sudah ada mengenai antimikroba polimer berbasis amonium ataupun fosfonium kuarterner dengan fokus pada hubungan struktur-aktivitas antimikroba. Ini merupakan bagian pertama dari dua tulisan, dan sebagai tulisan pendahuluan maka bagian ini akan membahas definisi dan peristilahan, penggolongan zat antimikroba, dan faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitasnya. Pada bagian kedua nanti akan dibahas lebih khusus tentang antimikroba polimer yang terimobilisasi pada permukaan padatan.



Gambar 1. Jumlah terbitan ilmiah tentang antimikroba dalam rentang waktu tahun 1978-2008.

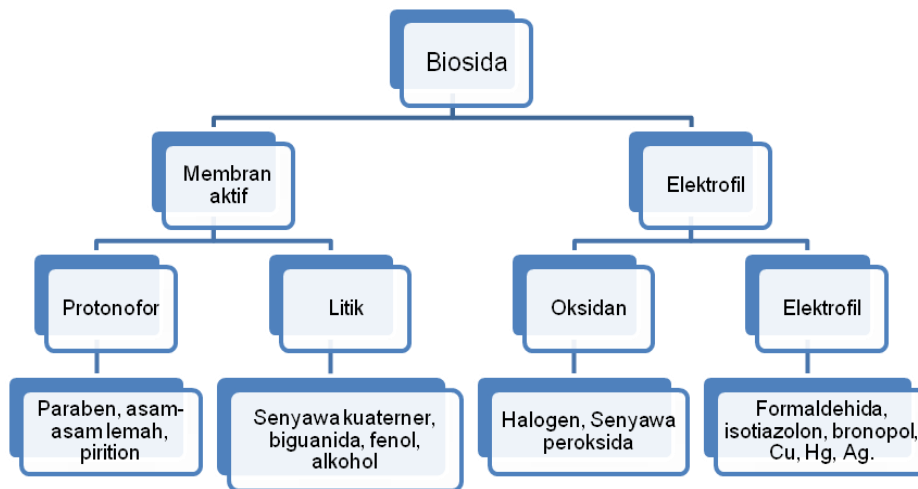
Peristilahan dan Definisi

Istilah “zat antimikroba” sudah sejak lama digunakan di dalam literatur untuk menunjuk dan mendefinisikan bahan-bahan yang mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogenik^{1,19}. Di dalam “*Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*”²⁰, istilah antimikroba diterangkan sebagai “*describing a drug, antibiotic agent, physical process, radiation, etc. that is inimical to microbes*”. Sedangkan mikroba adalah istilah umum yang digunakan untuk mikroorganisme patogenik. Ini menyiratkan bahwa zat antimikroba seharusnya bersifat selektif, yaitu hanya menyerang mikroorganisme merugikan dan menjadi penyebab timbulnya penyakit namun aman bagi mikroorganisme non-patogenik yang menguntungkan.

Istilah lain yang berhubungan dengan aksi terhadap mikroorganisme dan perlu dibedakan dari zat antimikroba yang biasa dan banyak digunakan untuk keperluan modifikasi sifat permukaan bahan adalah antibiotik. Antibiotik adalah zat antimikroba yang berasal dari alam ataupun hasil sintesa kimia yang mempunyai kemampuan secara selektif menghancurkan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada konsentrasi rendah²⁰⁻²². Beberapa contoh yang cukup dikenal masyarakat luas antara lain adalah penisilin, neomisin, gentamisin, dan kuinolon. Zat-zat tersebut biasa digunakan sebagai zat kemoterapi untuk menangani penyakit menular dan tidak lazim ditemukan pada aplikasi keteknikan. Namun demikian, sebagai catatan, perlu juga diketahui bahwa antibiotik dilaporkan telah berhasil diimobilisasi pada bahan selulosa²³, poliamida (Nylon 6)²⁴, poli(metil metakrilat-co-maleat anhidrida) dan poli(stiren-co-maleat anhidrida)^{25,26}.

Penggolongan zat antimikroba

Zat antimikroba dapat digolongkan dan dikelompokkan menurut struktur kimia dan senyawa induknya. Beberapa di antaranya misalnya alkohol, aldehida, senyawa organologam, senyawa fenolik, asam, amida, karbamat, senyawa dengan atom halogen teraktivasi, dan zat aktif permukaan. Penjelasan detail mengenai pengelompokan tersebut dan sifat maupun cara kerja masing-masing jenis zat kimia berada di luar lingkup tulisan. Untuk itu pembaca disarankan merujuk “*Directory of Microbicides for the Protection of Materials*”²¹, yaitu direktori tentang zat-zat antimikroba dengan banyak contoh di setiap kategorinya. Sumber berharga lain yang juga dapat dijadikan sebagai bahan rujukan adalah “*Type of Antimicrobial Agents*” dari Russell, Hugo & Ayliffe's *Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilization*²⁷. Di dalamnya dijelaskan secara sistematis berbagai jenis zat antimikroba menurut struktur kimianya.



Gambar 2. Mekanisme Aksi Biosida²⁸

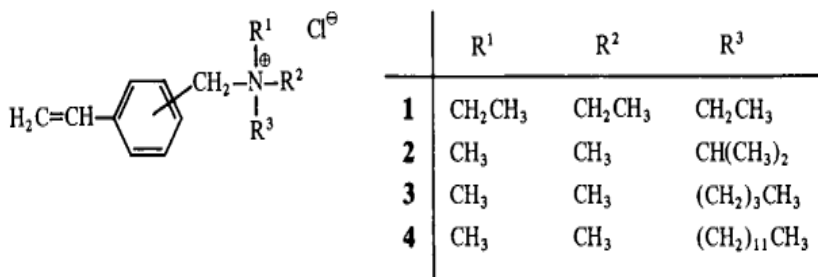
Zat antimikroba juga bisa digolongkan menurut mekanisme aksinya. Paulus dan Chapman^{21,28} membagi zat-zat antimikroba ke dalam empat golongan besar, yaitu oksidan, elektrofil, litik, dan protonofor (Gambar 2). Zat antimikroba golongan oksidan meliputi zat-zat yang bekerja membunuh bakteri secara cepat seperti klor²⁹⁻³⁴ dan peroksida³⁵⁻³⁸ melalui serangkaian reaksi yang dimediasi radikal untuk mengoksidasi bahan organik. Zat-zat antimikroba elektrofil meliputi ion-ion anorganik semacam perak, tembaga, dan merkuri, dan biosida organik dari jenis formaldehida dan isotiazolon. Kedayagunaan zat-zat tersebut berasal dari kecenderungannya yang sangat kuat untuk berinteraksi dengan pusat-pusat yang kaya elektron seperti komponen nukleofilik pada sel-sel mikroba (misalnya gugus amino, tiol, dan asam amino serta protein) dan menghasilkan substitusi atau adisi elektrofilik yang berakibat pada inaktivasi enzim. Contoh zat antimikroba dari golongan litik adalah senyawa-senyawa yang mengakibatkan kerusakan pada membran dan pemisahan sel secara cepat, misalnya klorheksidin, senyawa-senyawa amonium kuartener dan alkohol (misalnya fenoksietanol). Asam-asam lemah semacam asam sorbat dan benzoat termasuk dalam golongan protonofor. Kontaknya dengan mikroba akan mengakibatkan gangguan pada kemampuan membran untuk mengatur dan menjaga keseimbangan pH yang sesuai sehingga terjadi peningkatan keasaman bagian dalam sel yang berakhir pada gangguan metabolisme sel yang meluas.

Dilihat dari efeknya terhadap mikroorganisme maka zat antimikroba dapat pula dibagi ke dalam dua kelompok besar, yaitu: biosida dan biostat. Secara awam, biosida dapat didefinisikan secara longgar sebagai zat kimia yang dapat membunuh mikroorganisme, sedangkan biostat adalah zat kimia yang hanya menghambat pertumbuhan mikroorganisme dan tidak menimbulkan kematian sel. Namun demikian, perlu diperhatikan juga bahwa garis batas antara keduanya sebetulnya seringkali tidak selalu jelas. Banyak senyawa antimikroba bersifat statik pada konsentrasi rendah dan berubah menjadi biosida pada konsentrasi tinggi, sementara pengaruh kondisi kultur juga perlu diperhatikan. Penggolongan lain yang juga bersifat umum dan sering muncul di dalam literatur adalah berdasarkan moda aksinya, yaitu *leaching* dan *non-leaching*. Zat

antimikroba dari jenis *leaching* bekerja dengan cara melepaskan komponen aktifnya secara perlahan ke permukaan atau bagian dalam substrat. Cara ini dianggap sangat efektif untuk mikroba yang berdiam di permukaan dan di lingkungan sekitarnya. Namun demikian, daya kerjanya lama-kelamaan akan hilang seiring dengan penggunaannya. Antimikroba berbasis halamin yang dikembangkan oleh Sun dkk³⁹ merupakan salah satu contoh paling baik untuk antimikroba dari jenis ini dan dianggap sangat menarik karena dapat “diisi-ulang” jika keaktifannya sudah berkurang dan hilang. Bahan tekstil yang mengandung antimikroba halamin ini cukup direndam di dalam larutan detergen rumah tangga biasa yang mengandung zat pengelantang klor untuk mengaktifkan kembali daya antimikrobanya. Pada antimikroba dari jenis non-leaching, komponen aktifnya menempel secara permanen pada permukaan bahan, sehingga keefektifannya pun terbatas hanya pada kontak langsung dan adsorpsi bakteri pada permukaan.

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keefektifan dan aktivitas antimikroba polimer.

Sebagaimana telah diutarakan di muka, tinjauan tentang antimikroba pada tulisan ini difokuskan pada antimikroba polimer, terutama yang berbasis amonium kuaterner. Antimikroba polimer adalah zat antimikroba berbentuk polimer dan berberat molekul tinggi. Menurut Kenawy dkk¹, penggunaan antimikroba polimer menawarkan beberapa keuntungan yang tidak dimiliki oleh zat antimikroba konvensional berberat molekul rendah, yaitu (1) pengurangan residu toksik, (2) peningkatan efisiensi dan selektivitas, dan (3) menambah usia-pakai zat antimikroba. Idealnya, setiap antimikroba polimer harus: (1) mudah dibuat dengan biaya murah, (2) stabil selama masa pemakaian dan dalam penyimpanan, (3) aman, yaitu tidak mengeluarkan dan/atau terurai menjadi produk-produk beracun, tidak beracun dan tidak pula menimbulkan iritasi pada pekerja, (4) aman bagi substrat, dan (5) efektif melawan berbagai macam mikroorganisme patogenik dengan (6) waktu kontak singkat.^{1,40}



Gambar 3. Polytrialkil(vinilbenzil)ammonium klorida^{42,43}

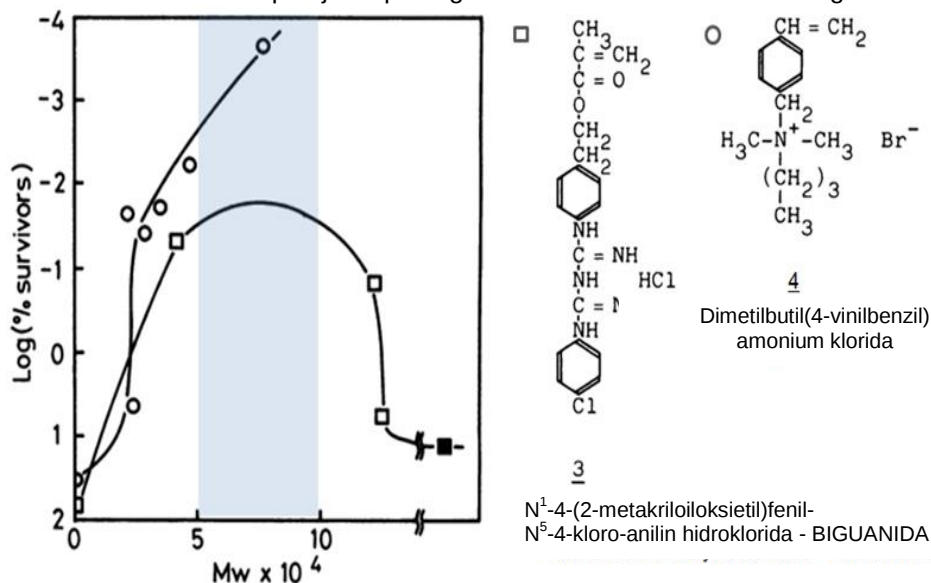
Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kinerja zat antimikroba. Menurut Russel⁴¹, aktivitas zat antimikroba (atau mikrobisida) ditentukan oleh lingkungan fisik eksternal mikroorganisme yang menjadi target; sifat, struktur komposisi dan kondisi organisme; dan kemampuan organisme untuk menangkal penonaktifannya (resistensi). Faktor-faktor internal yang melekat pada zat antimikroba polimer dan mempengaruhi kinerjanya adalah berat molekul, panjang *spacer* atau rantai molekul antara pusat aktif dan polimer,

keseimbangan hidrofilik-lipofilik (hydrophilic-lipophilic balance, HLB), dan jenis ion-lawan (counterion).

4.1 Berat Molekul

Hasil pengamatan pada studi mengenai pengaruh berat molekul terhadap aktivitas antimikroba menunjukkan bahwa antimikroba polimer jauh lebih aktif daripada monomernya. Sebagai contoh, konsentrasi minimum penghambatan (*minimum inhibitory concentration*, MIC) poli[trialkil(vinilbenzil)ammonium klorida] (Gambar 3), sebagaimana ditunjukkan oleh Ikeda dkk^{42,43}, dua-order lebih rendah daripada spesi monomernya. Pada

Gambar 4 tampak jelas peningkatan aktivitas antimikroba dengan



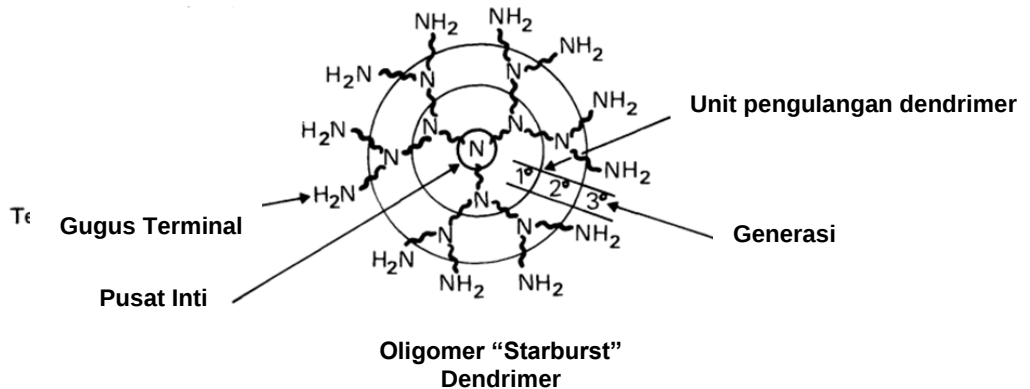
Gambar 4. Pengaruh BM terhadap aktivitas antimikroba melawan *S. aureus*.⁴⁴

bertambahnya berat molekul, terutama untuk senyawa amonium kuaterner⁴⁴. Studi lain menggunakan garam-garam dari fosfonium kuaterner dan kitosan memperlihatkan tren yang sama⁴⁵⁻⁴⁸. Namun demikian, untuk senyawa biguanida, penambahan berat molekul lebih besar dari 5×10^4 Da ternyata malah menurunkan aktivitas antimikroba.

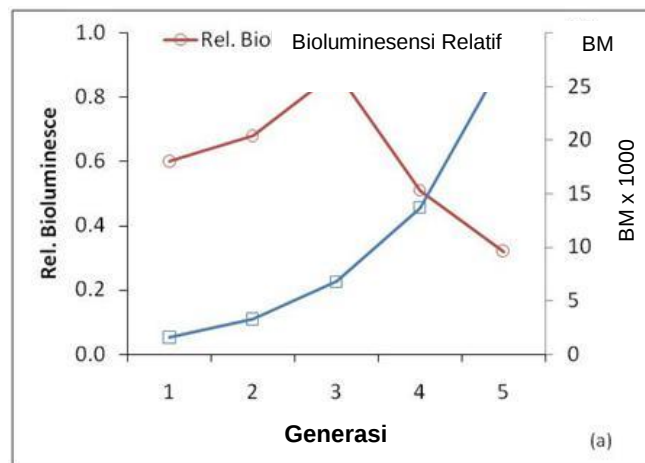
Mekanisme aksi antimikroba yang telah diterima secara umum untuk mikrobisida kationik^{4,47,49} melibatkan proses: (1) adsorpsi zat antimikroba pada permukaan sel bakteri, (2) difusi menembus dinding sel, (3) pembentukan ikatan dengan membran sitoplasma, dan (4) pengrusakan membran sitoplasma yang diikuti oleh pelepasan unsur-unsur sitoplasma seperti ion K^+ , RNA dan DNA, yang akhirnya membawa kematian sel bakteri. Adsorpsi antimikroba pada permukaan sel terjadi berkat interaksi elektrostatis antara permukaan sel bakteri yang bermuatan negatif dan muatan positif pada antimikroba kationik. Dengan demikian, jelas bahwa antimikroba polimer akan teradsorpsi lebih kuat daripada spesi monomernya karena kerapatan muatan positifnya yang jauh lebih besar. Demikian pula halnya pada pengikatan membran sitoplasma yang mengandung banyak spesi bermuatan negatif seperti asam fosfolipid dan protein membran.

Oleh sebab itu, bisa dipahami bahwa proses (1) dan (3) akan meningkat sesuai dengan penambahan berat molekul. Pada sisi lain, penambahan berat molekul juga berarti bertambah besarnya ukuran molekul antimikroba sehingga difusinya menembus dinding sel, yaitu proses (2), menjadi lebih sulit dan sebagai akibatnya keefektifannya berkurang. Ini menjelaskan menurunnya aktivitas antimikroba pada berat molekul yang lebih tinggi dan kurva bentuk lonceng pada

Gambar 4.



Gambar 5. Gambar skematik struktur dan arsitektur dendrimer (atas) ⁵⁰

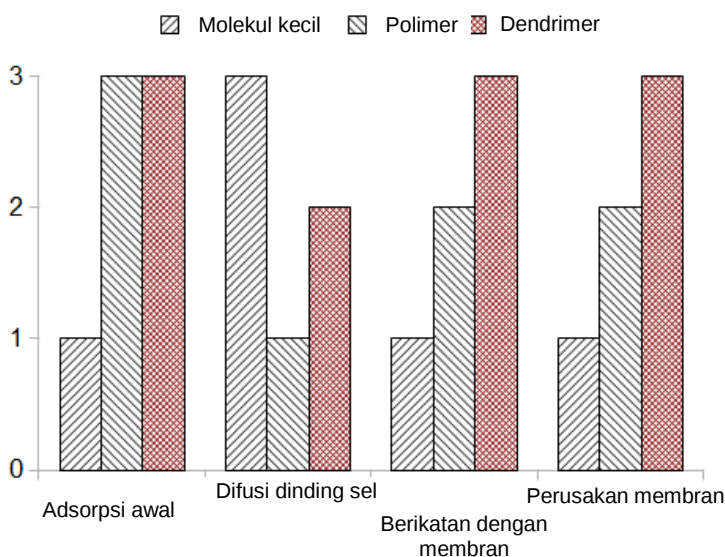


Gambar 6. Pengaruh angka generasi (berat molekul) dendrimer-ammonium kuaterner terhadap aktivitas antimikroba melawan *E. coli* ⁵¹.

Pengaruh berat molekul terhadap aktivitas antimikroba juga dapat diamati pada antimikroba dendrimer (Gambar 6, bawah). Dendrimer adalah makromolekul 3-dimensi yang terdiri atas inti dan rantai-rantai cabang yang tumbuh keluar secara bertingkat dari intinya. Seperti tampak pada Gambar 6, dendrimer memiliki struktur yang sangat rapat dan banyak sekali gugus fungsional di permukaan terluarnya. Gugus-gugus tersebut dapat dimanfaatkan untuk mendapatkan berbagai macam sifat baru sesuai kebutuhan penggunaan, seperti yang telah dikerjakan oleh Chen dkk ⁵¹ dengan sintesa dendrimer

poli(propilenimina) amonium kuaterner sebagai zat antimikroba jenis baru. Dari Gambar 6 (bawah), aktivitas antimikroba dendrimer menurun dengan pertambahan berat molekul hingga mencapai minimum pada angka generasi 3 (yaitu bioluminesen relatif maksimum) dan meningkat lagi pada berat molekul yang lebih tinggi. Ini berkebalikan dengan perilaku biosida polimer yang telah dibahas sebelumnya (

Gambar 4). Pada berat molekul rendah, interaksi dendrimer dengan bakteri didominasi oleh efek ukuran, yang berakibat pada pertambahan berat molekul dan ukuran dendrimer sehingga menyulitkan difusinya menembus sel bakteri. Itulah sebabnya aktivitas antimikroba dendrimer menurun dengan pertambahan berat molekul. Peningkatan aktivitas pada berat molekul (dan angka generasi) yang lebih tinggi nampaknya disebabkan oleh efek muatan yang menjadi lebih dominan dan menggantikan efek ukuran. Jadi, meskipun difusi tidak terjadi, adsorpsi dan interaksi elektrostatik antara muatan positif dendrimer dan permukaan sel bakteri berlangsung



Gambar 7. Perbandingan daya kerja antimikroba BM rendah, antimikroba polimer dan antimikroba dendrimer dan interaksinya dengan bakteri. 1 = lemah, 2 = sedang, 3 = kuat.⁵¹

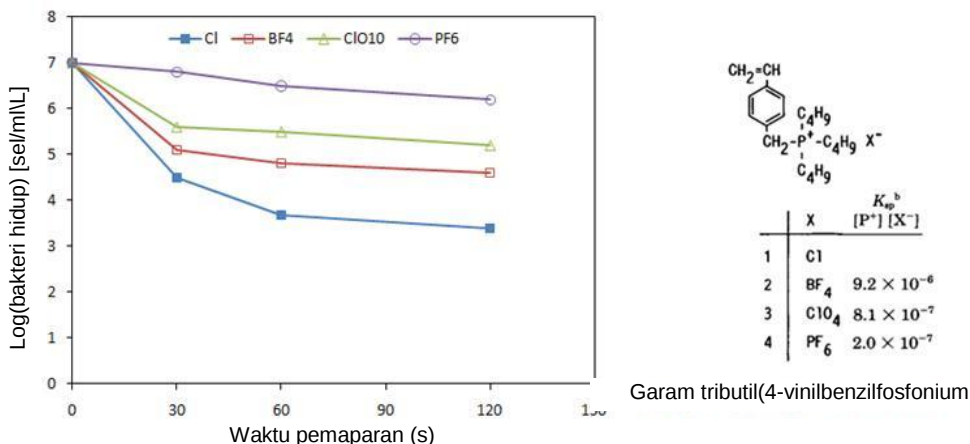
sedemikian kuatnya hingga mengakibatkan kematian sel. Ini menyiratkan mekanisme alternatif, yaitu mekanisme alih-muatan (charge-transfer) atau pertukaran ion, yang akan dibahas lebih lanjut pada bagian kedua nanti. Dari hasil studinya, Chen dkk menyimpulkan bahwa antimikroba dendrimer memiliki tingkat aktivitas lebih tinggi daripada antimikroba polimer konvensional.⁵¹

Gambar 7 memperlihatkan perbandingan antara antimikroba berberat molekul rendah, polimer dan dendrimer pada setiap tahapan proses aksi antimikroba.

1. Ion-lawan

Hasil studi telah menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri juga dipengaruhi oleh jenis ion-lawan^{51,47,52,53} (Gambar 8). Aktivitas antimikroba, menurut hasil laporan Kanazawa dkk⁸⁷, berkorelasi sangat erat dengan konstanta disosiasi. Jika ion-

lawan terdisosiasi lepas dari senyawa induknya, maka kation yang merupakan spesi aktif antimikroba menjadi terbuka untuk berinteraksi dengan lingkungannya. Oleh karena itu, zat antimikroba yang mudah terdisosiasi menunjukkan aktivitas antimikroba lebih tinggi. Dari Gambar 8, nampak jelas bagaimana konstanta disosiasi (K_{SP}) mempengaruhi keaktifan antimikroba. Antimikroba dengan ion-lawan klor (Cl) menempati urutan teratas, diikuti berturut-turut oleh BF_4 , ClO_4 dan PF_6 ($Cl > BF_4 > ClO_4 > PF_6$).



Gambar 8. Pengaruh ion-lawan (counterion) terhadap aktivitas garam tributyl(4-vinilbenzil)fosfonium pada konsentrasi 2,8 mM melawan *S. aureus*, dan hubungannya dengan konstanta disosiasi⁸⁷.

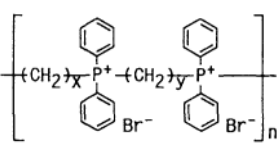
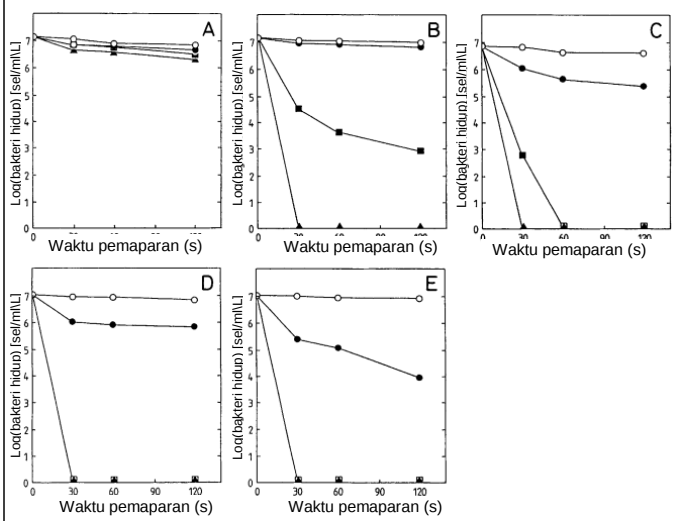
Hasil studi Chen dkk⁵¹ menunjukkan bahwa biosida dengan anion bromida lebih efektif daripada yang menggunakan anion klorida. Keszczynska dkk⁵², dalam studinya tentang peran ion-lawan dalam interaksi antara surfaktan kationik dengan membran model, mendapat kesimpulan yang sama. Hemolisis karena induksi benzyltrimetilamonium (BTA) bromida didapati lebih efektif daripada yang diinduksi oleh BTA klorida.

2. Panjang Spacer dan Rantai Alkil

Panjang *spacer* berkaitan dengan konformasi polimer, yang menentukan tingkat dan moda interaksi antimikroba polimer dengan bakteri, sehingga bisa diduga bahwa faktor ini akan ikut mempengaruhi aktivitas antimikroba. Serangkaian studi yang dikerjakan oleh Kanazawa dkk^{46,54} memperlihatkan bahwa panjang *spacer* memang mempengaruhi aktivitas antimikroba polimer. Dalam kasus garam fosfonium (ataupun amonium) yang berada pada rantai utama, aktivitas antibakteri meningkat dengan pertambahan panjang *spacer*. Ini menandakan bahwa *spacer* panjang menghasilkan interaksi yang lebih kuat dengan membran sitoplasma. Pada sisi lain, aktivitas antibakteri menurun jika rantai cabang bertambah panjang. Menurut Kanazawa^{46,54}, ini karena zat antimikroba polimer dengan rantai cabang panjang memiliki kecenderungan lebih besar untuk membentuk agregat sebagai akibat interaksi hidrofobik antar rantai cabang. Semakin panjang rantai cabang maka semakin besar pula agregat yang terbentuk sehingga menyulitkan difusi zat antimikroba ke dalam struktur dalam sel bakteri. Studi lanjutan oleh grup yang sama mengenai efek morfologi terhadap moda aksi dan aktivitas antibakteri menghasilkan data yang

mendukung proposisi sebelumnya bahwa aktivitas antimikroba biosida kationik memang dipengaruhi oleh keadaan agregasinya⁵⁵. Ikeda dkk.⁴² menemukan adanya peningkatan aktivitas poli-[trialkil(vinilbenzil) ammonium klorida] terhadap *S. aureus* seiring dengan bertambahnya jumlah atom karbon pada rantai hidrofobik (ekor) dan mencapai maksimum dengan C₁₂. Tren yang sama juga dapat diamati pada hasil studi yang dilakukan oleh Nonaka dkk baru-baru ini pada kopolimer N-isopropilakrilamida dengan metakriloiloksietil trialkilfosfonium klorida⁵⁶. Studi dengan antimikroba kationik peptida^{57,58} juga memperlihatkan bahwa antimikroba dengan spacer lebih panjang memiliki aktivitas lebih tinggi daripada antimikroba yang spacer-nya lebih pendek. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa antimikroba yang baik harus memiliki spacer yang cukup panjang agar dapat menembus dinding sel bakteri dan berinteraksi dengan membran sitoplasma. Tabel 1 memperlihatkan beberapa hasil studi tentang pengaruh panjang spacer dan panjang rantai alkil terhadap aktivitas antimikroba.

Tabel 1. Pengaruh panjang spacer (1, 2) dan rantai alkil (ekor hidrofobik) (3) terhadap aktivitas antimikroba.

No.	Struktur Kimia	Pengamatan	Ref												
1	$\left[\text{-(CH}_2\text{)}_x\text{-P}^+\text{(C}_6\text{H}_5\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_y\text{-P}^+\text{(C}_6\text{H}_5\text{)}_3\text{Br}^-\text{]}_n$<table><tr><td>x</td><td>2</td><td>4</td><td>6</td><td>4</td><td>6</td></tr><tr><td>y</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>4</td><td>4</td></tr></table> 3 4 5 6,7 8	x	2	4	6	4	6	y	2	2	2	4	4	 Plot log(bakteri hidup) <i>S. aureus</i> terhadap waktu: (A) polimer 3, (B) polimer 4, (C) polimer 5, D (polimer 6, (E) polimer 8. Konsentrasi: (bulatan) blanko, (segitiga) 100 ug/mL, (kotak) 10 ug/mL, (bulatan hitam) 1ug/mL.	46
x	2	4	6	4	6										
y	2	2	2	4	4										

No	Struktur Kimia	Pengamatan	Ref
2	1 2	A B Plot log (bakteri hidup) <i>S. Aureus</i> terhadap waktu: (A) 1, (B) 2. Konsentrasi: (bulatan) blanko, (segitiga) 280 ug/mL, (kotak) 28 ug/mL, (bulatan hitam) 2.8 ug/mL.	54
3	$R = C_2H_5, C_4H_9, C_8H_{17}$	Jumlah bakteri hidup <i>E. coli</i> setelah kontak dengan kopolimer dengan panjang rantai alkil yang berbeda: (bulatan) blanko, (segitiga) C8, (kotak hitam) C4, (bulatan hitam) C2.	56

Sebelum disimpulkan, perlu digarisbawahi bahwa diskusi mengenai hubungan struktur dan aktivitas antimikroba yang baru saja dilalui lebih diperuntukkan untuk antimikroba polimer dalam larutan. Sebagaimana telah disampaikan di muka, pembahasan mengenai antimikroba polimer yang terikat pada permukaan padatan akan disampaikan pada bagian kedua nanti.

Kesimpulan

Hingga di sini bisa disimpulkan beberapa hal mengenai hubungan antara struktur molekul antimikroba polimer dalam larutan dan keefektifan maupun aktivitasnya membunuh mikroba atau bakteri. Antimikroba polikationik dengan berat molekul lebih tinggi umumnya bisa dibilang memiliki aktivitas yang lebih tinggi, terutama jika penambahan berat molekul juga berarti bertambahnya kerapatan muatan (positif) pada polimer. Peningkatan tersebut akan mencapai titik maksimum dan mengalami penurunan pada berat molekul yang lebih tinggi lagi akibat bertambah besarnya ukuran molekul yang mengganggu proses difusi

menembus dinding sel bakteri. Antimikroba polimer dengan ion-lawan yang lebih mudah terdisosiasi dan lepas dari senyawa induknya memiliki aktivitas lebih tinggi. Itu pula sebabnya banyak antimikroba kationik menggunakan klorida atau bromida sebagai ion-lawan karena keduanya diketahui mudah terdisosiasi di dalam air.

Pengaruh panjang rantai alkil terhadap aktivitas antimikroba agak kompleks. Jika spesi aktif merupakan bagian dari rantai utama, maka aktivitas antibakteri akan meningkat sesuai dengan panjang spacer. Untuk biosida polimer yang muatan positifnya berada pada rantai samping, aktivitas antibakteri akan menurun seiring dengan pertambahan panjang rantai samping akibat interaksi hidrofobik antar rantai samping.

Pengetahuan ini bukan hanya sangat penting untuk memahami cara kerja senyawa antibakteri, khususnya dari jenis amonium kuaterner yang kebetulan banyak ditemukan pemakaiannya di lapangan, tapi terlebih penting lagi adalah untuk kepentingan perancangan dan pengembangan sistem antibakteri yang baru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kenawy E, Worley SD, Broughton R. The Chemistry and Applications of Antimicrobial Polymers: A State-of-the-Art Review. *Biomacromolecules*. 2007 May 1;8(5):1359-1384.
2. Appendini P, Hotchkiss JH. Surface modification of poly(styrene) by the attachment of an antimicrobial peptide. *Journal of Applied Polymer Science*. 2001;81(3):609-616.
3. Batich C, Mast B, Olderman G, Schultz G, Lerner D. Intrinsically bactericidal absorbent dressing and method of fabrication. US Patent 7,045,673 B1.
4. Tashiro T. Antibacterial and Bacterium Adsorbing Macromolecules. *Macromolecular Materials and Engineering*. 2001;286(2):63-87.
5. Tiller JC, Liao C, Lewis K, Klivanov AM. Designing surfaces that kill bacteria on contact. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(11):5981-5985.
6. Kugler R, Bouloussa O, Rondelez F. Evidence of a charge-density threshold for optimum efficiency of biocidal cationic surfaces. *Microbiology*. 2005 May 1;151(5):1341-1348.
7. Lee SB, Koepsel RR, Morley SW, Matyjaszewski K, Sun Y, Russell AJ. Permanent, Nonleaching Antibacterial Surfaces. 1. Synthesis by Atom Transfer Radical Polymerization. *Biomacromolecules*. 2004 May 1;5(3):877-882.
8. Thome J, Holländer A, Jaeger W, Trick I, Oehr C. Ultrathin antibacterial polyammonium coatings on polymer surfaces. *Surface and Coatings Technology*. 2003;174-175:584-587.
9. Thome J, Holländer A, Jaeger W, Hahn M, Trick I. Antimikrobiell modifiziertes Substrat, Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung. Europe Patent DE 10211562 A1.

10. Cen L, Neoh KG, Kang ET. Surface Functionalization Technique for Conferring Antibacterial Properties to Polymeric and Cellulosic Surfaces. *Langmuir*. 2003 November 1;19(24):10295-10303.
11. Lin J, Qiu S, Lewis K, Klivanov AM. Mechanism of bactericidal and fungicidal activities of textiles covalently modified with alkylated polyethylenimine. *Biotechnology and Bioengineering*. 2003;83(2):168-172.
12. Lin J, Murthy SK, Olsen BD, Gleason KK, Klivanov AM. Making thin polymeric materials, including fabrics, microbicidal and also water-repellent. *Biotechnology Letters*. 2003 October 1;25(19):1661-1665.
13. Lin J, Qiu S, Lewis K, Klivanov AM. Bactericidal Properties of Flat Surfaces and Nanoparticles Derivatized with Alkylated Polyethylenimines. *Biotechnology Progress*. 2002;18(5):1082-1086.
14. Lin J, Tiller JC, Lee SB, Lewis K, Klivanov AM. Insights into bactericidal action of surface-attached poly(vinyl-N-hexylpyridinium) chains. *Biotechnology Letters*. 2002 May 1;24(10):801-805.
15. Tiller JC, Lee SB, Lewis K, Klivanov AM. Polymer surfaces derivatized with poly(vinyl-N-hexylpyridinium) kill airborne and waterborne bacteria. *Biotechnology and Bioengineering*. 2002;79(4):465-471.
16. Ignatova M, Voccia S, Gilbert B, Markova N, Mercuri PS, Galleni M, Sciannamea V, Lenoir S, Cossement D, Gouttebaron R, et al. Synthesis of Copolymer Brushes Endowed with Adhesion to Stainless Steel Surfaces and Antibacterial Properties by Controlled Nitroxide-Mediated Radical Polymerization. *Langmuir*. 2004 November 1;20(24):10718-10726.
17. Isquith AJ, Abbott EA, Walters PA. Surface-Bonded Antimicrobial Activity of an Organosilicon Quaternary Ammonium Chloride. *Appl. Environ. Microbiol*. 1972 December 1;24(6):859-863.
18. Isquith AJ, McCollum CJ. Surface kinetic test method for determining rate of kill by an antimicrobial solid. *Appl. Environ. Microbiol*. 1978 November 1;36(5):700-704.
19. Manivannan G. *Disinfection and Decontamination: Principles, Applications and Related Issues*. 1st ed. CRC Press; 2007.
20. Atwood T, Campbell P, Parish H, Smith T, Stirling J, Vella F. *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*. 2nd ed. Oxford University Press, USA; 2006.
21. Paulus W. *Directory of Microbicides for the Protection of Materials and Processes*. 1st ed. Springer; 2005.
22. Singleton P, Sainsbury D. *Dictionary of Microbiology & Molecular Biology*. 3rd ed. Wiley; 2006.
23. Kennedy JF, Tun HC. Active Insolubilized Antibiotics Based on Cellulose and Cellulose Carbonate. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1973 May 1;3(5):575-579.
24. Buchenska J. Polyamide fibers (PA6) with antibacterial properties. *Journal of Applied Polymer Science*. 1996;61(3):567-576.

25. Patel H, Raval DA, Madamwar D, Patel SR. Polymeric prodrug: Synthesis, release study and antimicrobial property of poly(styrene-co-maleic anhydride)-bound acriflavine. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*. 1998;263(1):25-30.
26. Patel JS, Patel SV, Talpada NP, Patel HA. Bioactive polymers: Synthesis, release study and antimicrobial properties of polymer bound Ampicillin. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*. 1999;271(1):24-27.
27. Moore S, Payne D. Type of Antimicrobial Agents. In: Russell, Hugo & Ayliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilization. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2004. pp. 8-97.
28. Chapman JS. Biocide resistance mechanisms. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2003 March;51(2):133-138.
29. Ren X, Kou L, Liang J, Worley S, Tzou Y, Huang T. Antimicrobial efficacy and light stability of N-halamine siloxanes bound to cotton. *Cellulose*. 2008;15(4):593-598.
30. Gottardi W, Nagl M. Chlorine covers on living bacteria: the initial step in antimicrobial action of active chlorine compounds. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005 April 1;55(4):475-482.
31. Kim J, Pitts B, Stewart PS, Camper A, Yoon J. Comparison of the Antimicrobial Effects of Chlorine, Silver Ion, and Tobramycin on Biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008 April 1;52(4):1446-1453.
32. Dukan S, Touati D. Hypochlorous acid stress in *Escherichia coli*: resistance, DNA damage, and comparison with hydrogen peroxide stress. *J. Bacteriol.* 1996 November 1;178(21):6145-6150.
33. Dukan S, Belkin S, Touati D. Reactive Oxygen Species Are Partially Involved in the Bacteriocidal Action of Hypochlorous Acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1999 July 15;367(2):311-316.
34. Liang J, Chen Y, Ren X, Wu R, Barnes K, Worley SD, Broughton RM, Cho U, Kocer H, Huang TS. Fabric Treated with Antimicrobial N-Halamine Epoxides. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2007;46(20):6425-6429.
35. Rosas-Ledesma P, Mariscal A, Carnero M, Muñoz-Bravo C, Gomez-Aracena J, Aguilar L, Granizo J, Lafuente A, Fernández-Crehuet J. Antimicrobial efficacy in vivo of a new formulation of 2-butanone peroxide in n-propanol: comparison with commercial products in a cross-over trial. *Journal of Hospital Infection*. 2009 March;71(3):223-227.
36. Wang X, Zhao X. Contribution of Oxidative Damage to Antimicrobial Lethality. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009 April 1;53(4):1395-1402.
37. Napimoga MH, de Oliveira R, Reis AF, Gonçalves RB, Giannini M. In vitro antimicrobial activity of peroxide-based bleaching agents. *Quintessence International (Berlin, Germany: 1985)*. 2007 June;38(6):e329-333.
38. Clapp PA, Davies MJ, French MS, Gilbert BC. The Bactericidal Action of Peroxides; An E.P.R. Spin-Trapping Study. *Free Radical Research*. 1994

39. Sun G, Worley S. Halamine Chemistry and its Applications in Biocidal Textiles and Polymers. In: *Modified Fibers with Medical and Specialty Applications*. ; 2006. pp. 81-89. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/1-4020-3794-5_6
40. Schindler WD, Hauser PJ. *Chemical Finishing of Textiles*. 1st ed. CRC; 2004.
41. Russell A ed. Factors Influencing the Efficacy of Antimicrobial. In: Russell, Hugo & Ayliffe's *Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilization*. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2004. pp. 98-127.
42. Ikeda T, Tazuke S. Biologically active polycations: Antimicrobial activities of Poly[trialkyl(vinylbenzyl)ammonium chloride]-type polycations. *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*. 1983;4(7):459-461.
43. Ikeda T, Tazuke S, Suzuki Y. Biologically active polycations, 4. Synthesis and antimicrobial activity of poly(trialkylvinylbenzylammonium chloride)s. *Die Makromolekulare Chemie*. 1984;185(5):869-876.
44. Ikeda T, Hirayama H, Yamaguchi H, Tazuke S, Watanabe M. Polycationic biocides with pendant active groups: molecular weight dependence of antibacterial activity. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1986 July 1;30(1):132-136.
45. Ikeda T, Yamaguchi H, Tazuke S. Molecular Weight Dependence of Antibacterial Activity in Cationic Disinfectants. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 1990 January 1;5(1):31-41.
46. Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. Polymeric phosphonium salts as a novel class of cationic biocides. IV. Synthesis and antibacterial activity of polymers with phosphonium salts in the main chain. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 1993;31(12):3031-3038.
47. Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. Polymeric phosphonium salts as a novel class of cationic biocides. II. Effects of counter anion and molecular weight on antibacterial activity of polymeric phosphonium salts. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 1993;31(6):1441-1447.
48. Zheng L, Zhu J. Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights. *Carbohydrate Polymers*. 2003 December 1;54(4):527-530.
49. Gilbert P, Moore L. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of Applied Microbiology*. 2005 10;99(4):703-715.
50. Tomalia DA, Baker H, Dewald J, Hall M, Kallos G, Martin S, Roeck J, Ryder J, Smith P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polymer Journal*. 1985;17(1):117-132.
51. Chen CZ, Beck-Tan NC, Dhurjati P, van Dyk TK, LaRossa RA, Cooper SL. Quaternary Ammonium Functionalized Poly(propylene imine) Dendrimers as Effective Antimicrobials: Structure-Activity Studies. *Biomacromolecules*. 2000;1(3):473-480.

52. Kleszczynska H, Sarapuk J, Rozycka-Roszak B. The Role of Counterions in the Interaction of Some Cationic Surfactants with Model Membranes. *Polish Journal of Environmental Studies*. 1998;7(6):327-329.
53. Mynacik D, Devinsky F, Lacko I. Influence of counterions on antimicrobial activity of quaternary ammonium salts. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1996 September;4(Supplement 1):S191.
54. Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. Polymeric phosphonium salts as a novel class of cationic biocides. IX. Effect of side-chain length between main chain and active group on antibacterial activity. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 1994;32(10):1997-2001.
55. Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. A novel approach to mode of action of cationic biocides morphological effect on antibacterial activity. *Journal of Applied Microbiology*. 1995;78(1):55-60.
56. Nonaka T, Hua L, Ogata T, Kurihara S. Synthesis of water-soluble thermosensitive polymers having phosphonium groups from methacryloyloxyethyl trialkyl phosphonium chlorides-N-isopropylacrylamide copolymers and their functions. *Journal of Applied Polymer Science*. 2003;87(3):386-393.
57. Haynie S, Crum G, Doele B. Antimicrobial activities of amphiphilic peptides covalently bonded to a water-insoluble resin. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1995 February 1;39(2):301-307.
58. Bagheri M, Beyermann M, Dathe M. Immobilization Reduces the Activity of Surface-Bound Cationic Antimicrobial Peptides with No Influence upon the Activity Spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009 March 1;53(3):1132-1141.