

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### **1.1. Latar Belakang Penelitian**

Penyakit Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang mudah menular dimana dalam tahun-tahun terakhir memperlihatkan peningkatan dalam jumlah kasus baru maupun jumlah angka kematian yang disebabkan oleh TB. WHO telah mencanangkan kedaruratan global penyakit TB, karena di sebagian besar negara di dunia, penyakit TB tidak terkendali. Hal ini disebabkan banyaknya penderita TB yang tidak berhasil disembuhkan. WHO melaporkan adanya 3 juta orang meninggal akibat TB tiap tahun dan diperkirakan 5000 orang tiap harinya. Tiap tahun ada 9 juta penderita TB baru dan 75% kasus kematian dan kesakitan di masyarakat diderita oleh orang-orang pada umur produktif dari 15 sampai 54 tahun. Di negara-negara miskin kematian TB merupakan 25% dari seluruh kematian yang sebenarnya dapat dicegah. Daerah Asia Tenggara menanggung bagian yang terberat dari beban TB global yakni sekitar 38% dari kasus TB dunia. Dengan munculnya HIV / AIDS di dunia, diperkirakan penderita TB akan meningkat (Fitriani, 2013).

Lima negara dengan insiden kasus tertinggi TB, yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan. Dalam hal ini Indonesia memiliki kasus TB terbanyak kedua (Kemenkes RI, 2015). Di Provinsi Jawa Timur memiliki kasus TB terbanyak kedua setelah Provinsi Jawa Barat (Kemenkes RI, 2011). Data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur tahun 2011 menunjukkan kasus TB mencapai 41.404 kasus, sementara Jawa Barat mencapai 62.563 kasus. Kota Surabaya memiliki kasus TB terbanyak di Provinsi Jawa Timur, yaitu 3990 kasus, diikuti Kabupaten Jember dengan 3334 kasus. Kematian TB di Kota Surabaya diperkirakan mencapai 10.108 penderita BTA positif (Izza, 2013).

Pengobatan tuberkulosis biasanya dilakukan dengan memberikan kombinasi obat. Obat lini pertama (first line drug) yang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis adalah isoniazid (INH), rifampisin, pirazinamid, etambutol dan streptomisin. Isoniazid dan rifampisin merupakan kombinasi yang paling sering diberikan karena dapat menyembuhkan 95-98 % kasus tuberkulosis yang diberikan rutin kepada pasien tuberkulosis selama 9 bulan (Katzung *et al.*, 2013). Namun, banyak penderita telah menunjukkan resistensi terhadap obat lini pertama ini. Kasus tuberkulosis di seluruh dunia mengalami peningkatan karena kemunculan MDR-TB (*Multi Drug Resisten Tuberculosis*).

Karena banyaknya kasus baru dan kematian ini merupakan salah satu akibat dari terjadinya resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap isoniazid. Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* memacu perkembangan penelitian obat antituberkulosis. Untuk meningkatkan aktivitas isoniazid tersebut dapat dilakukan dengan memodifikasi struktur isoniazid sehingga diharapkan akan meningkatkan aktivitasnya dan mengurangi resistensi yang ada (Siswandono, 2008) sehingga dapat memberikan efek yang lebih baik dari sebelumnya.

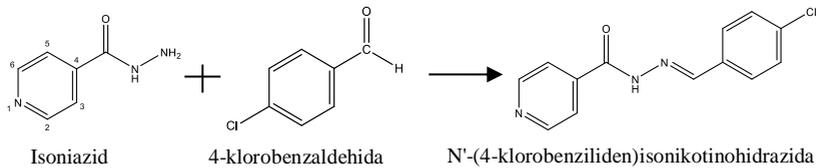
Sebelumnya telah dilakukan sintesis dan evaluasi untuk beberapa derivat baru dari (2-propoksibenziliden)isonikotinihidrazida sebagai senyawa anti bakteri. Senyawa (2-propoksibenziliden)isonikotinihidrazida dibuat dengan mereaksikan isoniazid dengan 2-propoksibenzaldehyd menggunakan pelarut etanol. Evaluasi senyawa dilakukan menggunakan metode elemental dan spektral (IR, H-NMR, C-NMR). Dari sepuluh senyawa yang disintesis, diperoleh dua senyawa (senyawa yang mempunyai gugus dietilamino dan metilpiperazine) yang sangat aktif menghambat aktifitas mikrobakteri (Malhotra *et al.*, 2012).

Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa antibakteri dari INH dapat ditingkatkan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan menambah INH hidrofilik dengan rantai samping hidrofobik/lipofilik (Singh, 2011). Dengan penambahan gugus yang dapat menurunkan dan meningkatkan sifat hidrofil maka kita dapat melihat pengaruhnya pada penghambatan pada *Mycobacterium tuberculosis*. Gugus hidrofil ini berhubungan dengan kelarutan senyawa dalam cairan luar sel yang berhubungan dengan proses transpor obat ke tempat aksi atau reseptor (Ruswanto, 2015).

Metode pemanasan dengan iradiasi gelombang mikro mulai banyak diterapkan pada sintesis senyawa turunan hidrazida. Metode dengan iradiasi gelombang mikro ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan metode konvensional seperti refluks. Kelebihan metode ini adalah dapat mempersingkat waktu reaksi, mudah untuk dikerjakan, dan menghasilkan produk hasil reaksi lebih bersih. Selain itu, metode ini menggunakan jumlah pelarut yang sangat kecil atau bahkan tanpa pelarut. Hal tersebut dapat meminimalkan penggunaan pelarut yang toksik sehingga ramah lingkungan sehingga sangat sesuai dengan prinsip green chemistry (Budiati et al, 2007).

Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode pemanasan dengan iradiasi gelombang mikro sebagai pengganti sumber energi panas. Tujuan penelitian ini lebih difokuskan pada proses sintesis senyawa turunan isoniazid sehingga uji aktivitas senyawa tidak dilakukan.

Pertama isoniazid akan di reaksikan dengan 4-klorobenzaldehida sehingga terbentuk senyawa N<sup>2</sup>-(4-klorobenziliden)isonicotinohidrazida. Reaksi tersebut dapat dilihat pada Gambar 1.1. Menurut Eldehna *et al.*, (2015) penambahan substituen kloro dapat meningkatkan aktivitas antibakteri.



**Gambar 1.1** Reaksi pada sintesis senyawa  
N'-(4-klorobenziliden)isonicotinohidrazida

Sintesis senyawa ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari perbedaan metode yang digunakan. Untuk mengetahui pengaruhnya akan dibandingkan persen rendemen hasil sintesis senyawa N'-(4-klorobenziliden)isonicotinohidrazida antara metode konvensional dan metode iradiasi gelombang mikro. Digunakannya metode iradiasi gelombang mikro diharapkan dapat mempersingkat lama waktu sintesis dan dapat meningkatkan rendemen hasil sintesis.

Kedua senyawa hasil sintesis kemudian akan diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik leleh, sedangkan identifikasi strukturnya ditentukan dengan spektrofotometri ultraviolet (UV), spektrofotometri inframerah (IR), dan resonansi magnet inti (MRI).

## 1.2. Rumusan Masalah Penelitian

- 1.2.1. Apakah senyawa N'-(4-klorobenziliden)isonicotinohidrazida dapat disintesis dengan mereaksikan isoniazid dan 4-klorobenzaldehida ?
- 1.2.2. Apakah senyawa N'-(4-klorobenziliden)isonicotinohidrazida dapat disintesis dengan menggunakan metode konvensional dan metode iradiasi gelombang mikro ?
- 1.2.3. Dengan membandingkan lama waktu sintesis dan hasil persen rendemen sintesis dari senyawa N'-(4-klorobenziliden)

isonikotinohidrazida, bagaimanakah pengaruh perbedaan metode antara metode iradiasi gelombang mikro dan metode konvensional?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

- 1.3.1. Mensintesis senyawa N<sup>'</sup>-(4-klorobenziliden)isonikotinohidrazida dengan mereaksikan isoniazid dan 4-klorobenzaldehida.
- 1.3.2. Mensintesis senyawa N<sup>'</sup>-(4-klorobenziliden)isonikotinohidrazida dengan menggunakan metode konvensional dan metode iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.3. Dengan membandingkan lama waktu sintesis dan hasil persen rendemen sintesis senyawa N<sup>'</sup>-(4-klorobenziliden)isonikotinohidrazida dengan metode konvensional dan metode iradiasi gelombang mikro, dapat mengetahui metode yang lebih menguntungkan.

### **1.4. Hipotesis Penelitian**

- 1.4.1. Senyawa N<sup>'</sup>-(4-klorobenziliden)isonikotinohidrazida dapat disintesis dengan mereaksikan isoniazid dan 4-klorobenzaldehida.
- 1.4.2. Senyawa N<sup>'</sup>-(4-klorobenziliden)isonikotinohidrazida dapat disintesis dengan menggunakan metode konvensional dan metode iradiasi gelombang mikro.
- 1.4.3. Sintesis senyawa N<sup>'</sup>-(4-klorobenziliden)isonikotinohidrazida dengan mereaksikan isoniazid dan 4-klorobenzaldehida dilakukan dengan metode iradiasi gelombang mikro merupakan metode yang lebih menguntungkan dibandingkan dengan metode konvensional jika ditinjau dari lama waktu dan hasil persen rendemen.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari di lakukannya penelitian ini di harapkan dapat memberikan informasi dan gambaran bagi peneliti yang akan melakukan penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis senyawa obat turunan isoniazid khususnya dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. Dan juga di harapkan senyawa N'-(4-klorobenziliden)isonikotinohidrazida dapat bermanfaat bagi pengembangan obat-obat baru di dalam dunia farmasi. Terutama sebagai obat anti tuberkulosis yang poten.