

BAB 1

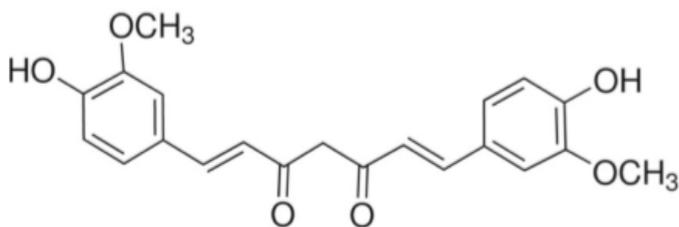
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah salah satu negara dengan kekayaan flora yang sangat beragam, termasuk banyak tanaman obat yang telah digunakan dalam pengobatan tradisional selama berabad-abad. Salah satu tanaman yang dikenal di kalangan masyarakat adalah tanaman kunyit (*Curcuma longa*). Kunyit termasuk dalam keluarga *Zingiberaceae*. Rimpang kunyit memiliki kandungan kurkuminoid, sekelompok senyawa polifenol yang memberikan warna kuning cerah pada tanaman ini. Kurkuminoid sendiri terdapat kandungan sekitar 77% kurkumin, 17% demetoksikurkumin, dan 3% bisdemetoksikurkumin (Huang *et al.*, 2020). Kurkumin adalah komponen aktif utama dalam kunyit yang telah terbukti memiliki berbagai aktivitas farmakologis yang bermanfaat bagi kesehatan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Islam *et al.* (2024), kurkumin memiliki potensi besar dalam pengobatan karena sifat-sifat farmakologisnya yang meliputi antiinflamasi, antimikroba, serta efek antidiabetes.

Kurkumin, senyawa aktif dalam kunyit, bekerja secara multitarget melawan bakteri. Ia tidak hanya merusak membran sel bakteri, meningkatkan permeabilitasnya, dan menyebabkan kematian sel, tetapi juga menghambat produksi faktor virulensi dan pembentukan biofilm. Dengan demikian, kurkumin melumpuhkan berbagai mekanisme pertahanan bakteri. Selain itu, kurkumin dapat meningkatkan efektivitas antibiotik konvensional, menjadikannya kandidat potensial untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik (Dai *et al.*, 2022).

Secara struktur dilihat dari gambar 1.1, kurkumin terdiri dari dua cincin aromatik (fenil) yang dihubungkan oleh rantai karbon heptadiena (tujuh karbon) yang mengandung dua gugus karbonil ($-C=O$) dalam bentuk diketon. Setiap cincin aromatik memiliki gugus metoksi ($-OCH_3$) dan hidroksil ($-OH$) pada posisi orto. Struktur ini memberi kurkumin sifat bioaktif, tetapi juga menyebabkan beberapa kelemahan yang signifikan.



Gambar 1.1 Struktur kurkumin

Dari segi struktur kurkumin, adanya gugus β -diketon pada molekul kurkumin menyebabkan senyawa ini mudah terhidrolisis, sehingga stabilitasnya menurun di dalam tubuh (Priyadarsini, 2014). Kondisi ini berkontribusi terhadap rendahnya bioavailabilitas kurkumin, yaitu kemampuan senyawa untuk diserap dan digunakan oleh tubuh. Akibatnya, meskipun memiliki potensi terapeutik, efektivitas kurkumin sering kali terbatas dalam aplikasi klinis. Kelemahan ini dapat diatasi dengan sintesis modifikasi senyawa asal yang bisa disebut sebagai analog senyawa.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hidayatus Sholikhah dan Prabawati (2020), tersintesis senyawa analog kurkumin, yakni 2,5 bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon, melalui reaksi antara vanilin dan katalis basa NaOH. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh senyawa dengan aktivitas biologis yang lebih baik serta kemampuan mengadsorpsi sinar UV, berkat adanya gugus fungsi karbonil dan dua gugus benzena.

Sementara itu, Diyan Martha dkk. (2020) juga melakukan sintesis analog kurkumin, 2,6-bis-((E)-4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)-sikloheksa-1-on, dengan memakai vanilin dan sikloheksanon sebagai bahan baku serta HCl sebagai katalis asam. Tujuan penelitian tersebut adalah untuk mendapatkan analog kurkumin yang lebih stabil.

Siklopentanon merupakan senyawa karbonil yang memiliki hidrogen α , yaitu hidrogen yang terikat pada karbon posisi α . Dalam penelitian ini, dilakukan sintesis 2,5-dibenzilidensiklopentanon disingkat BCP dan turunannya dengan mereaksikan siklopentanon dengan benzaldehid/benziliden tersubstitusi. Senyawa turunan yang dimaksud yaitu 2,5-bis-(4-metoksibenziliden)siklopentanon yang disingkat (4-OCH₃)BCP, 2,5-bis-(2-metoksibenziliden)siklopentanon atau (2-OCH₃)BCP dan 2,5-bis-(3,4-dimetoksibenziliden)siklopentanon atau (3,4-diOCH₃)BCP. Sintesis turunan analog kurkumin diperlukan untuk mengatasi berbagai kelemahan yang terdapat pada kurkumin alami, terutama terkait dengan stabilitas kimia, kelarutan dalam air, dan bioavailabilitas. Penelitian ini melakukan sintesis terlebih dahulu dikarenakan senyawa turunan yang dimaksud diatas belum ada di pasaran.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi dari jumlah dan posisinya. Beberapa peneliti yang menunjukkan adanya pengaruh gugus metoksi pada sintesis antara aldehid dengan keton, diantaranya penelitian Suzana dkk. (2013) yang melakukan sintesis antara 2-metoksibenzaldehid dan 4-metoksibenzaldehid dengan asetofenon menggunakan metode kondensasi aldol dengan katalis basa NaOH 50% pada suhu kamar selama satu jam. Persentase hasil sintesis senyawa yang dihasilkan oleh 2-metoksikalkhon adalah 75,9% dan 4-metoksikhalkon adalah 85,2%. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa gugus metoksi

posisi para pada 4-metoksibenzaldehida memiliki halangan sterik relatif kecil, sehingga terjadi reaksi yang lebih mudah dibandingkan gugus metoksi posisi orto pada 2-metoksibenzaldehida. Hal tersebut menjadi dasar, mengapa pada penelitian ini memilih menggunakan substituen metoksi. Hal tersebut dikarenakan, gugus metoksi pada posisi orto dan para pada benzaldehida mempengaruhi reaktivitas cincin aromatis pada pereaksi sehingga dapat mempengaruhi hasil sintesisnya yang selanjutnya diuji pengaruhnya terhadap potensinya sebagai antibakteri. Secara teoritis gugus metoksi bersifat sebagai pendorong elektron sehingga dapat menyumbangkan elektron pada cincin aromatis. Adanya resonansi pada cincin aromatis membuat dorongan elektron dari metoksi akan meningkatkan rapatannya elektron cincin aromatis (benzena). Hal ini menyebabkan cincin benzena menjadi lebih elektronegatif sehingga atom C karbonil menjadi lebih elektropositif, dengan demikian polarisasi atom C karbonil lebih mudah terjadi dan atom C karbonil menjadi lebih mudah diserang oleh nukleofil sehingga reaksi lebih mudah berlangsung (Suzana dkk., 2013).

Pada penelitian ini dibuat sintesis turunan analog kurkumin melalui reaksi kondensasi aldol Claisen-Schmidt dari turunan benzaldehida dan siklopentanon. Mekanisme ini ada 3 tahap, yaitu deprotonasi $H\alpha$ oleh katalis basa NaOH, sehingga terjadi pembentukan enolat, kemudian adisi Nukleofilik dari enolat ke atom C karbonil dari benzaldehida, lalu tahap terakhir adalah dehidrasi (eliminasi). Senyawa hasil sintesis ini bukan senyawa baru, melainkan pernah disintesis pada penelitian sebelumnya, namun senyawa ini tidak terjual di pasaran, oleh sebab itu diperlukan sintesis. Untuk mengetahui keberhasilan sintesis senyawa tersebut akan digunakan uji titik leleh, Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan dilanjutkan spektrofotometri *Infra Red* (IR). Uji kemurnian dengan titik leleh akan melihat jarak lebur dari

senyawa dan dianggap murni apabila jarak lebur antara 2-3°C serta sama dengan titik leleh teoritis. Pada KLT, senyawa dianggap murni jika menghasilkan 1 noda dan memiliki Rf yang berbeda dari senyawa awal. Identifikasi struktur menggunakan spektrofotometer IR untuk melihat gugus fungsi senyawa.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kuttithodi *et al.* (2022) dilakukan pengujian beberapa senyawa analog kurkumin menggunakan beberapa bakteri. Dari penelitian tersebut, diketahui bahwa senyawa 2,5-bis(4-hydroxybenzylidene)cyclopentanone menghasilkan DHP sebesar 17,7±0,3 mm terhadap bakteri *Escherichia coli*, 16,9±0,2 mm terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, 15,1±0,2 mm terhadap *Staphylococcus aureus* dan 16,0±0,2 mm terhadap *Salmonella enteritidis*. Penelitian oleh Setiyawati dkk. (2022) dengan metode difusi untuk menentukan aktivitas antibakteri didapatkan hasil bahwa kurkumin terbukti memberikan efek antibakteri, dengan konsentrasi 80% menghasilkan daerah hambat sebesar 12,3 mm terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*.

Berdasarkan penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kurkumin memberikan efek antibakteri terhadap *Salmonella typhi*. Selanjutnya pada penelitian ini, pembuktian potensi turunan analog kurkumin dilakukan dengan membandingkan kadar hambat minimum terhadap bakteri *Salmonella typhi* dengan metode difusi cakram. Sebagai penyebab utama penyakit tifoid, *Salmonella typhi* merupakan patogen yang umum dan relevan secara klinis, sehingga penelitian ini dapat mengevaluasi potensi antimikroba dari turunan analog kurkumin terhadap infeksi yang signifikan. Penyakit tifoid adalah permasalahan kesehatan yang ada di seluruh dunia, khususnya di negara-negara berkembang dan wilayah tropis. Di Indonesia, tifoid adalah permasalahan kesehatan yang umum terjadi, terutama di kota-kota besar.

Tingkat kejadian penyakit tifoid di Indonesia berkisar 350 hingga 810 kasus per 100.000 penduduk. Tingginya kejadian tifoid ini juga berdampak pada tingkat kematian yang diperkirakan mencapai sekitar 1,6% (Khairunnisa, Hidayat and Herardi, 2020). Selain itu, *Salmonella typhi* sering menunjukkan resistensi terhadap berbagai antibiotik, sehingga menjadikannya target yang penting dalam konteks meningkatnya resistensi bakteri terhadap obat-obatan tradisional. Dengan struktur seluler khas sebagai bakteri Gram negatif, *Salmonella typhi* memberikan model yang baik untuk mengeksplorasi aktivitas antimikroba dan mekanisme aksi turunan kurkumin.

Metode uji antimikroba yang sering digunakan adalah metode *disc diffusion* atau difusi aga. Kertas cakram yang mengandung sejumlah tertentu agen antimikroba ditempatkan pada media agar yang telah ditanami mikroba. Area jernih yang timbul mengindikasikan adanya hambatan pertumbuhan mikroba. Diameter zona hambat ini kemudian diukur untuk menentukan kekuatan aktivitas antimikroba. Metode difusi menggunakan cakram dilakukan dengan cara menjenuhkan kertas cakram dengan bahan antimikroba, lalu meletakkannya di atas permukaan media agar yang telah diinokulasi dengan biakan mikroba uji. Setelah itu, media diinkubasi selama 18–24 jam pada suhu 37°C. Setelah masa inkubasi, diamati adanya zona bening di sekitar kertas cakram, yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba. Diameter zona bening ini mencerminkan aktivitas antimikroba dari bahan uji dan sebanding dengan jumlah mikroba uji yang sensitif terhadap bahan tersebut. Kelebihan dari metode cakram adalah kemudahan dan kecepatan dalam penyiapan kertas cakram untuk pengujian (Nurhayati, Yahdiyani and Hidayatulloh, 2020). Data dianalisis dengan menggunakan *One Way* ANOVA. Metode ini dipilih karena kelompok perlakuan lebih dari dua buah. Apabila data menyebar normal, maka

dianalisis untuk validitas data dengan *Post-Hoc*. Hipotesis dinyatakan diterima apabila nilai $p < 0,05$.

Tween 20 0,6% dipakai sebagai pelarut dan kontrol negatif. Pemilihan larutan tween 20 karena tween 20 dapat digunakan sebagai surfaktan yang membantu melarutkan senyawa uji. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nisa Khinanty (2015) tween 20 10% tidak mengganggu pertumbuhan bakteri. Konsentrasi 0,6% dipilih karena dengan konsentrasi tersebut sudah dapat melarutkan senyawa uji.

Pengobatan demam tifoid dengan menggunakan antibiotik merupakan terapi awal untuk penyakit demam tifoid. Salah satu antibiotik yang digunakan adalah kloramfenikol yang merupakan antibiotik pilihan untuk pengobatan demam enterik yang diperkenalkan sejak tahun 1948, antibiotik kloramfenikol bekerja dengan mengikat subunit bakteri ribosom 50S, kemudian akan menghambat pertumbuhan bakteri dengan adanya pembentukan ikatan peptida (Katzung, 2017). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh S. Esath Natheer (2012), kloramfenikol dengan konsentrasi 30 $\mu\text{l/ml}$ dapat digunakan sebagai kontrol positif pengujian antibakteri. Kloramfenikol menjadi antibiotik yang dipilih sebagai pembanding atau sebagai kontrol positif pengujian aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Selain kloramfenikol, digunakan juga antibiotik amoksisilin sebagai pembanding. Amoksisilin adalah antibiotik spektrum luas, sehingga hadirnya dalam uji dapat digunakan sebagai pembanding terhadap bakteri lainnya di penelitian selanjutnya. Berdasarkan penelitian oleh Falakh dan Asri (2022) digunakan amoksisilin konsentrasi 10 $\mu\text{g/ml}$ sebagai kontrol positif uji antibakteri.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa turunan BCP dapat disintesis melalui kondensasi aldol Claisen-Schmidt dengan bahan awal siklopentanon dan benziliden tersubsitusi?
2. Bagaimana pengaruh substituen metoksi pada turunan BCP ditinjau dari hasil rendemen sintesis?
3. Apakah senyawa sintesis turunan BCP dapat memberikan efektivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi*?
4. Bagaimana pengaruh posisi substituen metoksi pada turunan BCP terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi*?
5. Bagaimana pengaruh jumlah dan posisi substituen metoksi pada turunan BCP terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi*?
6. Bagaimana pengaruh turunan BCP dibandingkan antibiotik kloramfenikol terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi*?

1.3 Tujuan

1. Melakukan sintesis senyawa turunan BCP melalui kondensasi aldol Claisen-Schmidt dengan bahan awal siklopentanon dan benziliden tersubsitusi.
2. Mengetahui pengaruh substituen metoksi pada turunan BCP ditinjau dari hasil rendemen sintesis.
3. Melakukan pengujian efektivitas antibakteri senyawa turunan BCP melalui difusi cakram.
4. Mengetahui pengaruh posisi substituen metoksi pada turunan BCP terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi*.
5. Mengetahui pengaruh jumlah dan posisi substituen metoksi pada turunan BCP terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi*.

6. Mengetahui pengaruh turunan BCP dibandingkan antibiotik kloramfenikol terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi*.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Senyawa turunan BCP dapat disintesis melalui kondensasi aldol Claisen-Schmidt dengan bahan awal siklopentanon dan benziliden tersubsitusi.
2. Penambahan substituen metoksi pada turunan BCP meningkatkan rendemen hasil sintesis.
3. Senyawa turunan BCP memiliki efektivitas antibakteri melalui pengujian difusi cakram.
4. Pengaruh posisi substituen metoksi pada turunan BCP terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi* diketahui.
5. Pengaruh jumlah dan posisi substituen metoksi pada turunan BCP terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi* diketahui.
6. Pengaruh turunan BCP dibandingkan antibiotik kloramfenikol terhadap potensi antibakteri *Salmonella typhi* diketahui.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang konsentrasi yang tepat dalam penggunaan turunan senyawa BCP agar mendapatkan efektivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi* yang optimal, yang selanjutnya dapat digunakan sebagai informasi serta pengetahuan dalam pengembangan obat-obat baru.