

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang memiliki suhu dan kelembapan yang cukup tinggi. Keadaan ini sangat mendukung bagi pertumbuhan fungi, termasuk fungi yang bersifat patogen bagi manusia. Infeksi jamur telah menjangkiti 20- 25% populasi di dunia dan kandidiasis merupakan infeksi jamur yang dengan tingkat kejadiannya terbanyak. Penyebab infeksi kandidiasis sendiri ialah jamur *Candida sp.*, dengan *Candida albicans* sebagai spesies yang menjadi penyebab tertinggi, yakni dengan rata – rata 56% dari kasus kandidiasis (Puspitasari *et al.*, 2019). *Candida albicans* merupakan mikroba flora normal yang terdapat pada manusia, terutama pada bagian kulit, sistem pencernaan hingga area vagina. Pada jumlah normalnya *Candida albicans* hanya akan berperan sebagai mikroba florainormal saja, namun apabila jumlahnya terus bertambah hingga mampu menekan sistem imun tubuh, maka dapat menimbulkan infeksi yang disebut kandidiasis. Kandidiasis dapat terjadi pada area rongga mulut, sistem pencernaan, kulit, hingga masuk ke dalam peredaran darah atau yang disebut dengan kandidiasis invasif (Talapko *et al.*, 2021)

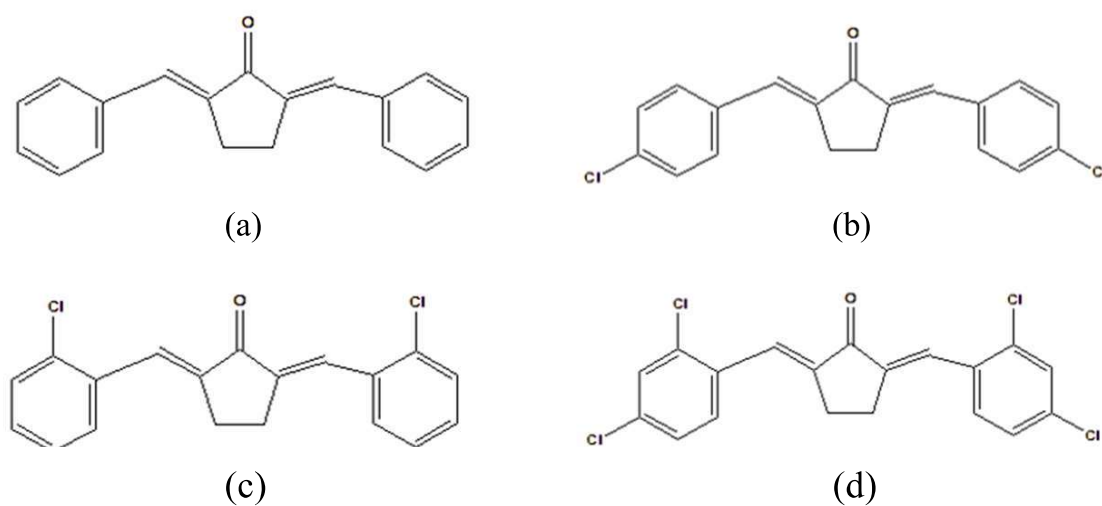
Pengobatan kandidiasis dapat dilakukan dengan pemberian antifungi. Untuk pasien penderita kandidiasis invansif, antijamur yang digunakan adalah *amphotericin B*, *echinocandin*, *azole*, dan *flucytosine*. Sementara pada pasien *mucocutanaeus candidiasis* menggunakan terapi golongan *azole*. Penggunaan terapi antifungi yang kian meningkat, menimbulkan konsekuensi, yakni timbulnya resistensi. Kasus resistensi flukonazol ditemukan pertama kali pada tahun 1990 (Damiana Sapta Candrasari, 2014). Nur Fithria (2012) di Yogyakarta dengan menggunakan metode difusi cakram melaporkan kasus

resistensi *Candida albicans* pada pasien HIV/AIDS terhadap flukonazol dilaporkan mencapai 41,18%. Sedangkan pada penelitian terbaru oleh Novianti Rizky (2017) melaporkan terjadi kasus resistensi sebanyak 3% pada pasien HIV/AIDS yang baru terdiagnosis (Reza *et al.*, 2017). Dengan adanya kasus resistensi antifungi, dibutuhkan adanya pengembangan obat baru yang disintesis berdasarkan senyawa alam yang memiliki aktivitas sebagai antifungi.

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman dari famili *Zingiberaceae* yang kaya akan manfaat. Di dalamnya terkandung senyawa alam, yakni kurkuminoids, yang terdiri dari : kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Kurkumin merupakan senyawa golongan polifenol yang memiliki banyak manfaat, antara lain : sebagai antiinflamasi, antioksidan, antivirus, antibakteri, hingga antikanker (Kotha and Luthria, 2019). Namun, kurkumin memiliki bioavailabilitas dan profil farmakokinetika yang rendah akibat adanya struktur  $\beta$ -diketon. Dengan adanya struktur tersebut mengakibatkan kurkumin mudah dimetabolisme oleh enzim aldo-keto reduktase yang terdapat di liver (Bukhari *et al.*, 2013). Sehingga, permasalahan ini dapat diatasi dengan melakukan modifikasi pada struktur senyawa. Modifikasi yang umumnya dilakukan adalah mengubah bentuk diketon pada struktur kurkumin menjadi bentuk monoketon (Gambar 1.1) (Sohn *et al.*, 2021).

Salah satu senyawa monokarbonil analog kurkumin, adalah 2,5-dibenzilidensiklopentanon. Senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon disintesis melalui reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* menggunakan bahan dasar benzaldehida dan siklopentanon, dengan katalisator basa. Reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* merupakan reaksi kondensasi antara aldehida aromatik dengan atau keton yang memiliki  $\alpha$ -H. Reaksi ini melibatkan reaksi adisi nukleofilik ion enolat ke gugus karbonil (McMurry, 2016). Berdasarkan

penjelasan tersebut, pada penelitian ini ditambahkan substituen kloro pada benzaldehida. Dengan adanya penambahan substituen kloro pada benzaldehida sebagai penarik elektron, maka dapat mengurangi kerapatan elektron dalam cincin. Kerapatan elektron yang menurun mengakibatkan polarisasi gugus karbonil menjadi lebih sulit. Dengan demikian reaksi akan lebih lambat terjadi dan hasil rendemen yang diperoleh akan lebih sedikit (McMurry, 2016)



**Gambar 1.1** Struktur turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon

Keterangan :

- (a) : 2,5-Dibenzilidensiklopentanon
- (b) : 2,5-Bis(4-klorobenziliden)siklopentanon
- (c) : 2,5-Bis(2-klorobenziliden)siklopentanon
- (d) : 2,5-Bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon

Selain dari sisi sintesis, penelitian sebelumnya oleh Marbun (2023) juga telah melakukan pengujian secara *in silico* terhadap turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penambahan substituen kloro pada benzaldehida dapat meningkatkan bioavailabilitas dan profil farmakokinetika dibandingkan dengan kurkumin (Marbun *et al.*, 2023). Hal ini dapat terjadi karena dengan adanya penambahan substituen kloro dapat meningkatkan sifat lipofilik dan sifat elektrofilik. Sifat

lipofilik berperan dalam kemampuan senyawa untuk menembus membran sel sedangkan sifat elektrofilik berperan dalam kemampuan untuk menembus membran sel dan juga berperan dalam interaksi ikatan obat-reseptor (Siswandono, 2016). Berdasarkan hasil pengujian *in silico* ini, dilakukan penelitian uji aktivitas turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon, yaitu senyawa : 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon terhadap *Candida albicans*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh penambahan substituen kloro pada benzaldehida terhadap sintesis senyawa 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon ditinjau dari persentase rendemen yang diperoleh?
2. Apakah senyawa 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*?
3. Bagaimana pengaruh jumlah dan posisi substituen kloro dalam aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans* pada senyawa 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon?
4. Bagaimana aktivitas turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon apabila dibandingkan dengan antijamur ketoconazole dalam kemampuannya sebagai antimikroba terhadap *Candida albicans*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Membandingkan rendemen hasil senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dengan senyawa turunannya, yakni : 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon
2. Melakukan pengujian aktivitas antimikroba pada senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon, 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon
3. Membandingkan daerah hambat pertumbuhan yang dihasilkan oleh senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dengan senyawa 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon
4. Membandingkan daerah hambat pertumbuhan yang dihasilkan oleh senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dan turunannya dengan daerah hambat pertumbuhan yang dihasilkan oleh antijamur ketoconazole

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Dengan adanya penambahan substituen kloro pada benzaldehida, senyawa 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon diduga akan menghasilkan persentase rendemen yang lebih rendah dibandingkan senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon
2. Senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*
3. Aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans* pada senyawa 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon

pentanon, dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon akan lebih besar dibandingkan dengan senyawa 2,5-dibenziliden siklopentanon

4. Senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dan turunannya memiliki daerah hambat pertumbuhan yang lebih kecil dibandingkan dengan antijamur ketoconazole

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi serta pengembangan mengenai aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans* pada senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon, sehingga nantinya dapat menjadi dasar pengembangan pengobatan alternatif dalam mengatasi infeksi yang diakibatkan oleh *Candida albicans*.