



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan salah satu penyebab utama tingginya angka kematian di negara berkembang termasuk Indonesia. Data menunjukkan bahwa kasus infeksi bakteri di Indonesia terus meningkat. Antibiotika merupakan obat yang digunakan dalam dunia kesehatan untuk penanganan bakteri. Di fasilitas pelayanan kesehatan, *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu bakteri yang paling sering ditemukan, dan menyumbang sekitar 30–70% dari seluruh kasus infeksi yang terjadi secara global (Zidni & Walid, 2024). *Staphylococcus aureus* dikenal memiliki kemampuan kolonisasi yang tinggi dan mudah menyebar melalui kontak langsung atau lingkungan rumah sakit yang terkontaminasi. Tingginya prevalensi bakteri ini mendorong perlunya penelitian lebih lanjut untuk mencari alternatif senyawa antimikroba baru yang memiliki potensi aktivitas terhadap *Staphylococcus aureus*. Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah mengembangkan senyawa hasil sintesis berbasis struktur alami seperti kurkumin, yang diketahui memiliki aktivitas biologis termasuk sebagai antimikroba.

Indonesia kaya akan keanekaragaman spesies tanaman herbal yang berpotensi sebagai agen antibakteri, salah satunya adalah kunyit. (*Curcuma longa* L.). Kunyit banyak digunakan untuk bahan makanan, kosmetik, pewarna kain dan bidang farmasi (Chainoglou & Hadjipavlou-Litina, 2019). Kunyit memiliki senyawa aktif utama yang disebut kurkumin. Kurkumin adalah senyawa berwarna kuning yang secara alami terdapat dalam tanaman *Curcuma longa* L. (I. Rahmawati, 2011). Senyawa ini, bersama dengan turunannya, termasuk dalam golongan polifenol metabolit sekunder yang telah banyak diteliti karena menunjukkan berbagai aktivitas biologis

antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, kemoterapi, dan antidiabetes (Oglah & Mustafa, 2020). Dalam mekanismenya, kurkumin menargetkan peningkatan spesies reaktif oksigen (ROS), menghambat pompa efflux, dan menyebabkan kerusakan DNA pada bakteri sehingga efektif dalam mengendalikan pertumbuhan sel patogen (Sohn et al., 2021). Hingga saat ini, pengembangan kurkumin sebagai antibiotika masih menghadapi banyak kendala. Hal ini disebabkan oleh stabilitas dari kurkumin tersebut. Potensi kurkumin dapat menurun karena paparan cahaya dan pH lingkungan. Selain itu kurkumin juga mengalami metabolisme cepat di dalam tubuh, sekitar 75% kurkumin diekskresikan dalam feses yang menunjukkan penyerapannya yang buruk dalam usus (Vyas et al., 2013).

Oleh karena itu, berbagai analog kurkumin telah dikembangkan melalui proses sintesis guna meningkatkan stabilitas, potensi, serta selektivitas aktivitas biologisnya. Kurkumin sendiri telah menjadi objek penelitian intensif dalam beberapa tahun terakhir karena potensi farmakologinya yang menjanjikan. Dari segi struktur, kurkumin memiliki dua cincin fenil yang masing-masing mengandung gugus hidroksil dan metoksi, yang dihubungkan oleh rantai berisi tujuh atom karbon dengan struktur tautomer keto-enol. Beberapa penelitian terdahulu telah melakukan modifikasi struktur kurkumin yang bertujuan dalam meningkatkan stabilitas, aktivitas farmakologis, serta sifat farmakokinetik dan fisikokimianya. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa modifikasi struktur kurkumin salah satunya adalah keberadaan cincin piperidon sebagai gugus monoketon yang berpotensi untuk meningkatkan stabilitas molekul dan menghambat degradasi dan juga meningkatkan kemampuan antibakteri. Substituen fluoro pada cincin benzena juga dapat meningkatkan stabilitas dan aktivitas antibakteri senyawa serta lipofilitas (Mustika et al., 2024).

Sebelum melakukan penelitian sintesis, penting untuk memahami efektivitas kurkumin asli melalui penentuan IC₅₀ terhadap target biologis

tertentu. Dalam konteks aktivitas antibakteri, nilai IC₅₀ kurkumin memberikan gambaran awal mengenai potensi antibakterinya dan menjadi referensi utama dalam mengevaluasi keberhasilan analog yang disintesis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Zorofchian Moghadamtousi et al., 2014), ekstrak rimpang *Curcuma longa* menunjukkan aktivitas antibakteri dengan konsentrasi hambat minimum (MIC) sebesar 4–16 g/L dan konsentrasi bakterisida minimum (MBC) sebesar 16–32 g/L terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, dan *Escherichia coli* ATCC 25922 (Niamsa & Sittiwet, 2009).

Berdasarkan uraian diatas sintesis senyawa analog kurkumin perlu dikembangkan untuk mendapatkan aktivitas antibakteri yang lebih baik perlu adanya pengembangan obat sintesis berbasis analog kurkumin yang memiliki kemurnian tinggi, stabil, memiliki kelarutan di air yang baik dan memberikan efek farmakologi yang lebih baik saat digunakan sebagai agen antibakteri salah satu caranya adalah dengan melakukan modifikasi seperti dalam penelitian ini yaitu 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon dengan bahan awal 4-fluorobenzaldehid dan 1-benzil-4-piperidone melalui reaksi kondensasi aldol dalam keadaan basa yang selanjutnya akan dilakukan elusidasi struktur untuk memastikan struktur senyawa target. Pengujian aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* kemudian dilakukan menggunakan metode difusi cakram, dengan mengamati terbentuknya zona hambat pada berbagai konsentrasi uji, yaitu 1000; 500; 250; 125; 62,5; dan 31,25 µL/mL, serta dilengkapi dengan kontrol positif dan negatif. Selanjutnya dilakukan pengujian aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* menggunakan metode difusi cakram untuk mengamati pembentukan zona hambat pada berbagai konsentrasi uji, yaitu 1000; 500; 250; 125; 62,5; dan 31,25 µL/mL, serta dilengkapi dengan kontrol positif dan negatif. Selanjutnya dilihat aktifitas molekularnya secara *in silico* menggunakan *molecular docking*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan senyawa antibakteri baru

yang efektif melawan *Staphylococcus aureus*, sekaligus mendukung upaya kemandirian bahan baku obat dalam negeri.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon dapat disintesis melalui reaksi antara 1-benzil-4-piperidon dengan 4-fluorobenzaldehid?
2. Apakah senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon dapat menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus*?
3. Bagaimana konsentrasi memengaruhi aktivitas antibakteri senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*?
4. Bagaimana potensi interaksi senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon terhadap target protein bakteri berdasarkan hasil studi *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mensintesis analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon melalui reaksi antara 1-benzil-4-piperidon dengan 4-fluorobenzaldehid
2. Mendapatkan data aktivitas antibakteri kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon terhadap bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus*
3. Memperoleh konsentrasi yang tepat terhadap aktivitas antibakteri senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-fluorobenzilidena)-4-piperidon terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*
4. Memprediksi potensi interaksi dan afinitas senyawa hasil sintesis terhadap target protein bakteri melalui studi *molecular docking* sebagai pendekatan awal aktivitas antibakteri secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan bagi peneliti mengenai sintesis, karakterisasi, dan pengujian aktivitas antibakteri dari senyawa analog kurkumin.
2. Bagi Industri farmasi diharapkan dapat memperoleh informasi tentang senyawa baru analog kurkumin yang berpotensi menjadi alternatif dalam pengembangan obat antibiotika guna mendukung kemandirian bahan baku obat.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi atau informasi tambahan bagi peneliti lain untuk penelitian berikutnya, sehingga penelitian ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu kefarmasian, khususnya dalam bidang sintesis dan pengembangan obat antibiotika.



