

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri Gram-positif yang menjadi salah satu penyebab tertinggi infeksi dalam beberapa waktu terakhir, dengan manifestasi klinis utamanya ialah bakteremia. Jumlah kasus *Staphylococcus aureus bacteremia* (SAB) mencapai 65 kasus per 100 ribu orang per tahun (Ramadhani & Saadah, 2020; Hindy et al., 2022). Lebih parahnya, penelitian oleh Bae et al. (2025) melaporkan bahwa dalam rentang waktu 2008 hingga 2019 terdapat sebanyak 444 dari 1936 pasien atau setara 22,9% pasien SAB yang mengalami kematian dalam 30 hari. Penanganan infeksi bakteri ini menjadi perhatian khusus terlebih dikarenakan galur bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten antibiotik terus bertambah dan meluas serta virulensi bakteri yang tinggi sehingga risiko kematian akibat infeksi bakteri ini juga meningkat (Zamani et al., 2023).

Pencarian alternatif pengobatan untuk bakteri multiresisten seperti *Staphylococcus aureus* agar tidak berkembang menjadi lebih parah adalah hal yang sangat penting dan terus-menerus dilakukan, salah satunya dengan mengembangkan senyawa fitokimia dari bahan alam yang memiliki aktivitas antibakteri (Guedes et al., 2024). Penelitian oleh Chen et al. (2024) melibatkan skrining virtual sejumlah 127.695 bahan alam terhadap enzim IIC, yaitu sebuah protein penting pada bakteri *S. aureus* yang berperan dalam metabolisme karbohidrat. Hasil skrining menunjukkan 3 senyawa paling efektif, yaitu baicalein, floretin dan kurkumin. Berdasarkan uji lanjutan, ketiga senyawa menunjukkan aktivitas antibakteri yang potensial, khususnya oleh kurkumin yang menunjukkan keunggulan berupa inhibisi yang lebih baik dengan *minimum inhibitory*

concentration (MIC) yang lebih rendah dibandingkan kedua senyawa lainnya.

Kurkumin, senyawa aktif utama yang berasal dari rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.), telah banyak diteliti atas potensinya dalam memberikan efek farmakologi, termasuk sebagai antibakteri, antidiabetes, antiinflamasi, antikanker, dan antioksidan. Potensi antibiotiknya dapat menghambat perkembangan bakteri Gram-positif dan bakteri Gram-negatif, termasuk bakteri *Staphylococcus aureus* (Mun et al., 2014). Akan tetapi, dalam mengembangkan kurkumin sebagai antibiotik, ditemukan beberapa tantangan yang perlu dipecahkan untuk memaksimalkan potensinya, seperti stabilitas yang kurang baik, bioavailabilitas yang rendah, serta degradasinya yang cepat di dalam sistem biologis (Teow et al., 2016). Oleh karena itu, pengembangan analog kurkumin yang memiliki aktivitas biologis lebih baik dan stabilitas yang lebih tinggi menjadi fokus penelitian dalam beberapa tahun terakhir.

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, modifikasi struktur kurkumin pada beberapa gugus tertentu dapat meningkatkan aktivitas farmakologi, interaksi senyawa dengan reseptor, serta sifat fisikokimia dan farmakokinetiknya (Kaur et al., 2024). Salah satu modifikasi yang menjanjikan adalah penggabungan struktur siklik piperidon dengan substituen benzil dan benzilidena terklorinasi. Keberadaan cincin piperidon sebagai gugus monoketon dapat meningkatkan stabilitas molekul dan menurunkan laju degradasi (Zhao et al., 2019; Hansen, 2021; Sun et al., 2024) serta meningkatkan potensi antibakteri (Liang et al., 2008; H. Liu et al., 2019), substituen benzil dapat meningkatkan potensi antibakteri (Boer et al., 2022), sementara substituen kloro pada cincin benzena dapat meningkatkan stabilitas (Narumi et al., 2018), lipofilisitas (Fang et al., 2019) dan aktivitas antibakteri senyawa (Fang et al., 2019; Oglah & Mustafa, 2020).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin melakukan sintesis senyawa 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon dan menguji aktivitasnya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Sintesis akan dilakukan melalui reaksi kondensasi aldol silang antara 1-benzil-4-piperidon dengan 4-klorobenzaldehida dalam kondisi basa menggunakan katalis NaOH. Struktur senyawa hasil sintesis kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometri inframerah, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, dan spektrometri massa untuk memastikan struktur senyawa target. Aktivitas antibakteri akan diuji menggunakan metode difusi cakram untuk menentukan zona hambat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Selain melakukan uji aktivitas antibakteri secara *in vitro*, untuk mendukung rasionalisasi potensi aktivitas senyawa hasil sintesis terhadap target protein bakteri, dilakukan pula uji pendahuluan berupa studi *in silico* melalui penambatan molekul terhadap protein target target PG110 dari bakteri *Staphylococcus aureus* (PDB ID: 1P99).

Studi ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai afinitas pengikatan senyawa terhadap target protein yang berperan dalam aktivitas antibakteri. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan senyawa antibakteri baru yang efektif melawan bakteri *Staphylococcus aureus*, serta memberikan dukungan bagi bangsa dalam mencapai kemandirian bahan baku obat.

1.2 Rumusan Masalah

- Apakah senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon dapat disintesis dengan *starting material* 4-klorobenzaldehid dan 1-benzil-4-piperidon melalui reaksi kondensasi aldol dikatalisasi NaOH?
- Apakah senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon dapat menghambat pertumbuhan bakteri Gram-positif *Staphylococcus aureus*?

- c. Bagaimana pengaruh konsentrasi terhadap aktivitas antibakteri senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon pada bakteri *Staphylococcus aureus*?
- d. Bagaimana potensi interaksi senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon terhadap target protein 1P99 secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

- a. Melakukan sintesis senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon.
- b. Menguji aktivitas antibakteri senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.
- c. Memperoleh pengaruh konsentrasi terhadap aktivitas antibakteri senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon pada bakteri *Staphylococcus aureus*.
- d. Mengetahui potensi interaksi senyawa analog kurkumin 1-benzil-3,5-bis(4-klorobenzilidena)-4-piperidon terhadap target protein 1P99 secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- a. Hasil penelitian ini dapat memberikan pemahaman lebih lanjut terkait sintesis, karakterisasi dan uji aktivitas antibakteri dari senyawa analog kurkumin.
- b. Hasil penelitian ini dapat memberikan bukti empiris baru mengenai hubungan struktur kimia senyawa dengan aktivitas antibakterinya.
- c. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian lain yang terkait dengan sintesis senyawa analog kurkumin sebagai antibakteri.

1.4.2 Manfaat Praktis

Menghasilkan senyawa analog kurkumin baru yang bisa dikembangkan sebagai alternatif antibakteri untuk infeksi *Staphylococcus aureus*.

