

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Senyawa antibakteri ialah senyawa yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme dan dalam konsentrasi kecil mampu menghambat bahkan membunuh suatu mikroorganisme (Jawetz *et al.*, 2005). Senyawa ini bekerja dengan berbagai mekanisme antara lain dengan menghambat permeabilitas fungsi membran dan proses sintesis dari senyawa penting dalam mikroorganisme seperti asam nukleat dan protein, merusak pembentukan dinding sel mikroorganisme, dan juga sebagai antimetabolit yang memblokir tahapan spesifik dari mikroorganisme (Bennet, 2006). Senyawa antibakteri dapat berupa senyawa kimia sintetik atau produk alami. Senyawa antibakteri sintetik dapat dihasilkan dengan membuat suatu senyawa yang sifatnya mirip dengan aslinya yang dibuat secara besar-besaran, sedangkan yang alami didapatkan langsung dari organisme yang menghasilkan senyawa tersebut dengan melakukan proses pengestrakan. Senyawa yang mempunyai aktivitas antibakteri ialah antibiotik dan pengawet (Setyaningsih, 2004).

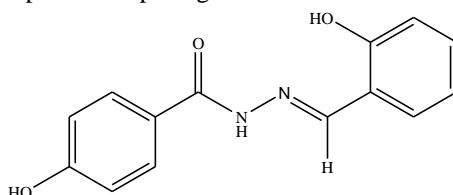
Pengawet telah umum digunakan sebagai bahan aditif dalam produk farmasi, kosmetik dan makanan. Tujuan penambahan pengawet ke dalam suatu produk ialah untuk menghambat pertumbuhan mikroba baik yang bersifat patogen maupun yang tidak patogen, memperpanjang umur sediaan, dan tidak menurunkan kualitas sediaan. Bahan pengawet umumnya terbagi atas bahan pengawet organik dan bahan pengawet anorganik. Contoh bahan pengawet anorganik yang masih sering digunakan adalah sulfit, nitrit dan nitrat. Zat pengawet organik lebih banyak digunakan daripada yang anorganik karena bahan ini lebih mudah dibuat. Contoh

bahan pengawet organik yang masih sering digunakan dalam sediaan ialah asam benzoat dan garamnya, asam sorbat dan garamnya, asam propionat dan garamnya, dan turunan hidroksibenzoat (Cahyadi, 2006).

Hidroksibenzoat (paraben) adalah ester alkil dari asam p -hidroksibenzoat dengan sifat antibakteri dan antijamur. Aktivitas antimikrobanya akan meningkat dengan meningkatnya panjang rantai alkil dari kelompok ester, namun kelarutan senyawa dalam air menurun, sehingga penggunaan ester rantai pendek lebih umum karena kelarutan yang tinggi dalam air. Aktivitas dari senyawa hidroksibenzoat ini juga dapat ditingkatkan dengan menggabungkan dua hidroksibenzoat dengan rantai alkil pendek. Senyawa hidroksibenzoat yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah metilparaben ($C_8H_8O_3$, massa molekul 152,014 g/mol). Senyawa ini biasanya digunakan dalam produk sebagai antibakteri tunggal atau terkadang digunakan dalam bentuk kombinasi dengan paraben lainnya di beberapa produk (contoh kombinasi propil paraben dan metilparaben), karena kombinasi paraben ini memiliki efek yang sinergis yang mampu mengurangi pertumbuhan mikroorganisme dalam sediaan (Restaino and Komatsu, 1981).

Senyawa metil paraben yang akan disintesis dengan hidrazin ialah turunan senyawa hidrazon. Hidrazon merupakan salah satu turunan senyawa yang paling aktif dari senyawa antibakteri dan memiliki aktivitas biologis yang beragam di antaranya sebagai antikanker dan anti tuberkulosis. Senyawa hidrazida dapat dibuat dari hidrazinolis ester dengan hidrazin hidrat, umumnya disintesis pada suhu ruang namun kadang diperlukan pemanasan campuran dengan penangas air pada periode yang bervariasi dari 5 menit sampai beberapa hari (Jain *et al.*, 2007). Senyawa ini memiliki beragam sifat biologis dan farmakologis lain seperti anti-inflamasi, analgesik, antijamur, anti-TBC, antivirus, antikanker, antiplatelet,

antimalaria, antikonvulsan, obat cacing, antiprotozoa, antitripanosoma, anti schistosomiasis. Beberapa contoh golongan ini yang sering digunakan sebagai antibakteri ialah turunan sulfonyl, turunan hydrazine dengan cincin steroid tertentu dan turunan N²-benzoil hidrazin (Verma *et al.*, 2014). Salah satu senyawa asilhidrazon yang merupakan produk kondensasi dari hidrazin dengan aldehida adalah senyawa N²-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida. Struktur senyawa N²-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dapat dilihat pada gambar berikut

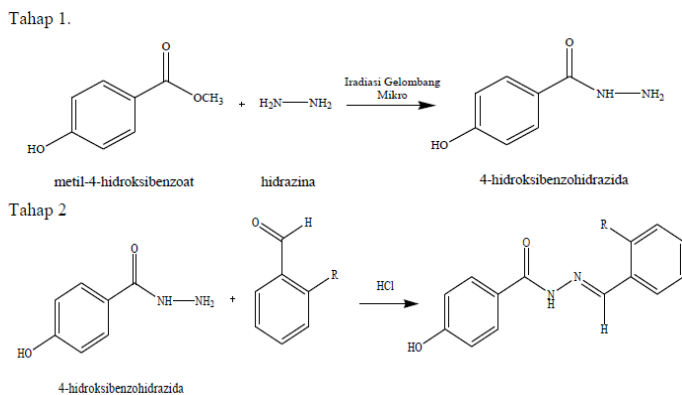


Gambar 1.1 Struktur N²-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida.

Menurut Wang *et al.* (2011) sintesis turunan asilhidrazon N²-(2-benziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dilakukan dengan mereaksikan senyawa turunan hidrazida dengan larutan aldehida aromatik dengan perbandingan mol 1:1.5. Sintesis senyawa ini dilakukan dalam 1 tahapan reaksi yakni reaksi kondensasi pembentukan imina dari senyawa benzaldehida dan benzohidrazida kemudian hasil sintesis senyawa diuji aktivitasnya sebagai antioksidan dan antibakteri. Berdasarkan hasil uji daya antibakteri yang menggunakan metode refluks pada penangas minyak selama 2,5 jam didapati bahwa senyawa ini memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *E. coli*, *S. aureus* dan *P. aeruginosa* yang ditentukan dari nilai konsentrasi hambatan minimalnya sebesar 128 µg/ml, 256 µg/ml dan 256 µg/ml.

Dalam penelitian ini senyawa N²-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida akan disintesis melalui 2 tahapan reaksi. Pada

tahapan pertama akan terbentuk senyawa 4-hidroksibenzohidrazida yang dihasilkan dari reaksi hidrazinolis gugus ester antara metilparaben (Nipagin M®) dengan hidrazin hidrat. Pada tahapan kedua akan terbentuk senyawa N' - (2 - hidroksibenziliden) – 4 - hidroksibenzohidrazida yang dihasilkan dari reaksi pembentukan imina senyawa benzohidrazida dengan 2-hidroksibenzaldehida dengan mekanisme reaksi adisi nukleofilik. Penambahan HCl berfungsi sebagai katalis yang membantu proses protonasi (Chrisantus, 2015). Tahapan sintesis dapat dilihat pada gambar 1.2 berikut ini.



Gambar 1.2. Sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida

Asam aromatik lemah, seperti asam benzoate, asam salisilat dan asam mandelat, aktivitas antibakterinya bertambah besar bila dalam media asam. Pada pH=3, aktivitas antibakteri asam benzoate 100 kali lebih besar dibanding aktivitasnya pada suasana netral. Fenol, suatu asam lemah, memberikan gambaran hubungan perubahan pH dengan aktivitas biologis yang berbeda. Pada pH<4,5 aktivitas antibakterinya akan semakin meningkat, tetapi bila pH dinaikan lebih besar 4,5 aktivitasnya akan menurun. Hal ini terjadi sampai pada pH=10. Pada pH>10, aktivitasnya

akan meningkat lagi karena fenol teroksidasi menjadi bentuk kuinon, yang juga mempunyai aktivitas antibakteri cukup besar. Sedikit perubahan struktur dapat menyebabkan perubahan yang bermakna dari sifat ionisasi asam atau basa, dan hal ini akan mempengaruhi aktivitas biologis obat (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

Sintesis senyawa dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro. Gelombang mikro merupakan gelombang elektromagnetik yang terletak di antara radiasi inframerah dengan gelombang radio. Gelombang mikro ini memiliki panjang gelombang antara 1 mm – 1m pada frekuensi 0,3 – 300 GHz. Di bidang industri dan domestik, gelombang mikro banyak digunakan dalam proses pemanasan dengan panjang gelombang yang diregulasi pada 12,2 cm dan frekuensi 2,459 ($\pm 0,050$) GHz (Ravichandran *et al.*, 2011). Metode ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan metode konvensional antara lain mudah untuk dikerjakan, dapat mempersingkat waktu reaksi, menghasilkan produk hasil reaksi lebih murni, dan dapat meminimalkan penggunaan pelarut karena jumlah pelarut yang digunakan sangat kecil atau bahkan tanpa pelarut sehingga ramah lingkungan (Jain *et al.*, 2007).

Penentuan aktivitas antibakteri dari suatu senyawa dapat dilakukan dengan 3 macam metode, yakni metode difusi, metode dilusi dan tes epsilon meter atau dikenal dengan E-test (Hugo & Russel, 2004). Pada penelitian ini digunakan metode difusi sumuran sebab metode ini sesuai untuk menguji zat antibakteri yang berbentuk suspensi homogen dan tidak homogen karena adanya partikulat tersuspensi tidak mengganggu difusi zat antimikroba ke dalam media (Hugo & Russel, 2004). Pada penelitian dengan metode ini ditentukan Daerah Hambatan Pertumbuhan (DHP) yang berada di sekitar pencadangan yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan

bakteri karena zat antibakteri berdifusi ke media padat dan menghambat pertumbuhan bakteri uji.

Staphylococcus aureus digunakan sebagai bakteri uji pada penelitian ini karena bakteri yang umum terdapat di lingkungan sekitar kita dan merupakan bakteri terbanyak yang sering mencemari sediaan pada umumnya. *Staphylococcus aureus* adalah sebuah bakteri Gram positif yang berbentuk bulat dan bersifat anaerob fakultatif. Bakteri ini biasanya terdapat pada saluran pernafasan atas dan kulit. Bakteri ini juga sering terdapat pada pori-pori dan permukaan kulit, kelenjar keringat dan saluran usus. *Staphylococcus aureus* adalah mikroba yang bertanggung jawab untuk infeksi kulit yang timbul akibat flora normal pada kulit (Supardi, 1999).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini yaitu :

1. Apakah senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzohidrazida hasil sintesis senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida memiliki daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*?
2. Apakah terdapat perbedaan daya antibakteri senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzohidrazida dengan metil paraben (nipagin M) terhadap *Staphylococcus aureus*?
3. Apakah penambahan konsentrasi dapat meningkatkan daya antibakteri senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzohidrazida terhadap *Staphylococcus aureus*?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka di bawah ini diuraikan yang menjadi tujuan penelitian, yaitu :

1. Menentukan daya antibakteri senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzohidrazida terhadap *Staphylococcus aureus*.
2. Membandingkan aktivitas antibakteri senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzo-hidrazida dengan metil paraben (nipagin M) terhadap *Staphylococcus aureus*.
3. Mengetahui peningkatan daya antibakteri senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzohidrazida melalui penambahan konsentrasi.

1.4. Hipotesis Penelitian

Berikut ini adalah hipotesis dari penelitian yang dilakukan :

1. Senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzo-hidrazida hasil sintesis senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida memiliki daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.
2. Daya antibakteri senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzohidrazida terhadap *Staphylococcus aureus* lebih besar dibandingkan dengan daya antibakteri senyawa metil paraben (nipagin).
3. Dengan penambahan konsentrasi senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden) - 4 - Hidroksibenzohidrazida dapat digunakan sebagai senyawa antibakteri.

1.5. Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan informasi secara ilmiah khususnya di bidang kesehatan mengenai aktivitas antibakteri senyawa N'- (2-Hidroksibenziliden)-4-Hidroksibenzohidrazida dan menambah jenis bahan pengawet dalam dunia industri terutama industri farmasi.