

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Secara global pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Lima negara dengan kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan. Sebagian besar estimasi insiden TB pada tahun 2016 terjadi di kawasan Asia Tenggara sekitar 45% dimana Indonesia merupakan salah satu di dalamnya dan 25% nya terjadi di kawasan Afrika. Pada tahun 2017, jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420,994 kasus. Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TB tahun 2017 pada laki laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Hal ini terjadi karena laki-laki lebih terpapar pada faktor resiko (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Isoniazida merupakan turunan asam isonikotinat yang berkhasiat tuberkulostatik paling kuat terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan bersifat bakterisid terhadap bakteri yang sedang tumbuh pesat. Isoniazid masih tetap merupakan obat anti infeksi terpenting terhadap berbagai jenis tuberkulosa dan selalu digunakan sebagai terapi gabungan dengan rifampisin dan pirazinamida (Tjay dan Raharja, 2015). Isoniazid merupakan *pro-drug* yang di aktivasi oleh *mycobacterial catalase-peroksidase enzyme* yang disebut dengan KatG. Bentuk yang sudah aktif akan bereaksi dengan koenzim NADH dan membentuk isonicotinic acyl-NADH yang berikatan dengan *enoyl-acyl carrier protein* (ACP) yang terlibat dalam pemanjangan asam lemak selama sintesis asam mikolik (Kumar *et al.*, 2014).

Infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan peningkatan ancaman bagi kesehatan dunia karena potensi kombinasi infeksi dengan HIV

atau penyakit menular lainnya, juga peningkatan strain yang resistan terhadap obat secara luas. Karena itu, diperlukan obat baru atau kombinasi obat yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mencegah terjadinya resistensi obat (Papadopoulou, Bloomer, and Rosenzweig, 2017). Resistensi isoniazid terjadi ketika bakteri menjadi kebal sehingga dapat mengurangi atau menghilangkan aktivitas obat, bahan kimia, atau agen lain yang dirancang untuk menyembuhkan atau mencegah penyakit. Dengan demikian bakteri masih dapat bertahan hidup dan berkembang (Bisht *et al.*, 2009).

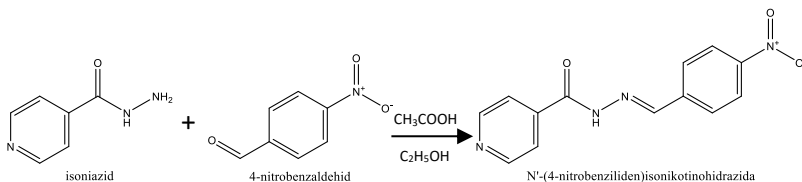
*Multi Drug resistant tuberculosis* (MDR-TB) merupakan strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin. Pada tahun 2015, di antara 10,4 juta kasus baru penyakit TBC 480,000 diantaranya di konfirmasi menjadi MDR-TB dan 100,000 ditemukan resistensi terhadap rifampisin (Baya *et al.*, 2019). Secara global prevalensi resistensi isoniazid lebih tinggi dibandingkan resistensi rifampisin, yaitu 13,3% resistensi terhadap isoniazid dan 6,3% resistensi terhadap rifampisin (Heijden *et al.*, 2017). Terjadinya MDR-TB disebabkan oleh kurangnya kepatuhan terhadap pengobatan lini pertama (isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol), kurangnya diagnosis, maupun kegagalan pada terapi lini kedua (kanamisin, kuinolon, derivat rifampisin, dan derivat isoniazid) di banyak negara (McBride *et al.*, 2017).

Pada tahun 2013, WHO memperkirakan di Indonesia terdapat 6800 kasus baru TB dengan *Multi Drug Resistance* (MDR TB) setiap tahun, diperkirakan 2% dari kasus TB baru dan 12% dari kasus TB pengobatan ulang. Diperkirakan pula lebih dari 55% pasien *Multi Drug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) belum terdiagnosa atau mendapatkan pengobatan dengan baik dan benar (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Karena banyaknya dampak global dari penyakit ini, maka diperlukan pengembangan turunan obat baru dengan aktivitas antimikobakteri yang menjanjikan. Salah

satu cara untuk mengembangkan obat baru yaitu dengan modifikasi struktur obat, sehingga dapat meningkatkan potensi obat, mengurangi resistensi obat, dan mengurangi lama pemakaian obat (Agrawal, 2013; Papadopoulou, Bloomer, dan Rosenzweig, 2017; Kumar *et al.*, 2014).

Sintesis senyawa turunan isoniazid dengan menggunakan metode konvensional sebelumnya pernah dilakukan oleh Kumar *et al.* (2014) dengan mereaksikan isoniazid dengan beberapa macam aldehid sehingga menghasilkan beberapa turunan isoniazid baru salah satunya E-N'-(2,4,5-trimetoksibenziliden)isonikotinohidrazid. Sintesis senyawa turunan isoniazid dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro sebelumnya pernah dilakukan oleh Krisnayanti (2017) dengan mereaksikan isoniazid dan 2-hidroksibenzaldehid menghasilkan senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonikotinohidrazida.

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, akan dilakukan pengembangan obat anti tuberkulosis dengan cara memodifikasi struktur molekul Isoniazid dengan penambahan substituen nitro. Menurut Narang *et al.* (2011) penambahan substituen nitro dapat meningkatkan aktivitas antibakteri dan anti fungi. Pada penelitian ini Isoniazid direaksikan dengan 4-nitrobenzaldehyd sehingga akan terbentuk senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dengan menggunakan dua metode sintesis, yaitu metode konvensional dan iradiasi gelombang mikro. Tujuan menggunakan dua metode adalah agar dapat diketahui metode mana yang lebih efisien pada sintesis senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida. Senyawa hasil sintesis yang diperoleh kemudian diuji kemurnian meliputi Titik leleh dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) lalu dilanjutkan dengan identifikasi struktur dengan spektroskopi infra merah (IR). Pada penelitian ini hanya dilakukan sintesis saja, sementara uji aktivitas antimikroba tidak dilakukan.



**Gambar 1.1** Reaksi Pembentukan Senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

1. Apakah senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dapat disintesis dengan menggunakan metode konvensional?
2. Apakah senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dapat disintesis dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro?
3. Metode sintesis mana yang lebih baik jika ditinjau dari persen hasil sintesisnya?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mensintesis senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dengan menggunakan metode konvensional.
2. Mensintesis senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro.
3. Membandingkan persen hasil sintesis antara metode konvensional dan iradiasi gelombang mikro

## 1.4 Hipotesis Penelitian

1. Senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dapat disintesis dengan menggunakan metode konvensional.
2. Senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dapat disintesis dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro.

3. Persen hasil sintesis dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro lebih baik dibandingkan metode konvensional

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan dasar informasi bagi penelitian selanjutnya mengenai sintesis senyawa N'-(4-nitrobenziliden)isonikotinohidrazida dengan menggunakan metode konvensional dan iradiasi gelombang mikro. Selain itu, diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar informasi pada penelitian selanjutnya mengenai sintesis senyawa turunan isoniazid.