

BAB I

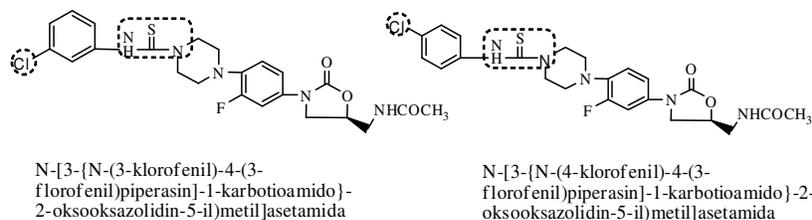
PENDAHULUAN

Perkembangan obat baru memiliki manfaat yang sangat besar dalam bidang kesehatan, apalagi dengan semakin berkembangnya penyakit-penyakit ditengah masyarakat saat ini. Sumber-sumber penyakit dapat berasal dari bakteri, virus, cacing atau parasit serta mikroorganism lain yang bersifat patogen. Istilah “obat” tidak hanya meliputi senyawa yang digunakan untuk pengobatan penyakit dan bahan diagnostik saja, tetapi meliputi semua senyawa kimia yang dapat mempengaruhi atau menimbulkan efek pada sistem biologis (Siswandono & Soekardjo, 2000). Obat dapat dibuat secara sintetik melalui modifikasi struktur kimianya, yang bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas yang lebih tinggi dan mengurangi efek toksik. Beberapa senyawa obat hasil sintesis tersebut mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivitas mikroorganism tertentu.

Perkembangan senyawa obat didasarkan pada hubungan struktur aktivitas. Perubahan struktur kimia mempengaruhi sifat kimia fisika senyawa dan aktivitas biologisnya. Sifat-sifat kimia fisika tersebut terdiri dari sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa menembus membran biologis yang dipengaruhi oleh sifat kelarutan obat dalam lemak atau air. Sifat elektronik disamping berperan mempengaruhi proses penembusan membran biologis juga berperan pada proses interaksi obat-reseptor, sedangkan sifat sterik menentukan keserasian interaksi senyawa dengan reseptor. Peningkatan sifat lipofilik dapat dilakukan dengan memasukkan gugus atau substituen nonpolar, sedangkan peningkatan sifat elektronik dapat dilakukan dengan

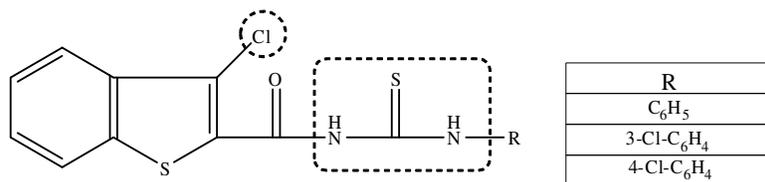
memasukkan substituen yang bersifat elektronegatif, seperti halogen kedalam cincin aromatis (Siswandono & Soekardjo, 2000). Modifikasi molekul pada senyawa tersebut dilakukan dengan memasukkan gugus-gugus yang mempunyai sifat lipofilik (π), elektronik (σ) dan sterik tertentu, pada posisi yang tertentu struktur senyawa penuntun, dengan ramalan akan menghasilkan senyawa yang memberikan aktivitas lebih tinggi, sama atau lebih rendah dibanding aktivitas senyawa penuntun (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Pada beberapa sintesis turunan tiourea telah dilakukan uji aktivitas biologisnya, salah satunya yaitu aktivitas sebagai antibakteri. Senyawa turunan tiourea di bawah ini menghasilkan aktivitas antimikroba terhadap *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* terutama dengan penambahan Cl pada posisi meta (3) Kadar Hambat Minimum (KHM) yang diperoleh 4 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan penambahan Cl pada posisi para (4) menghasilkan KHM sebesar 8 $\mu\text{g/ml}$, sehingga dapat dikatakan bahwa aktivitas antimikroba dengan adanya gugus Cl pada posisi meta lebih baik bila dibandingkan posisi para. (Aaramadaka *et al.*, 2006). Kedua senyawa tersebut ditunjukkan pada gambar dibawah ini:



Gambar 1.1. Struktur turunan oksazolidin.

Penelitian lain yang telah dilakukan yaitu hasil sintesis dari *N*-aril-*N'*-(3-kloro-2-benzo[*b*]tenoil)tiourea, telah diuji aktivitas antimikrobanya dengan metode difusi dimana daerah hambatan pertumbuhan bakteri yang terjadi kemudian diukur. Beberapa bakteri yang dihambat antara lain *Bacillus megaterium*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan fungi *Aspergillus niger* pada konsentrasi 40 µg/ml (Kachhadia *et al.*, 2004).



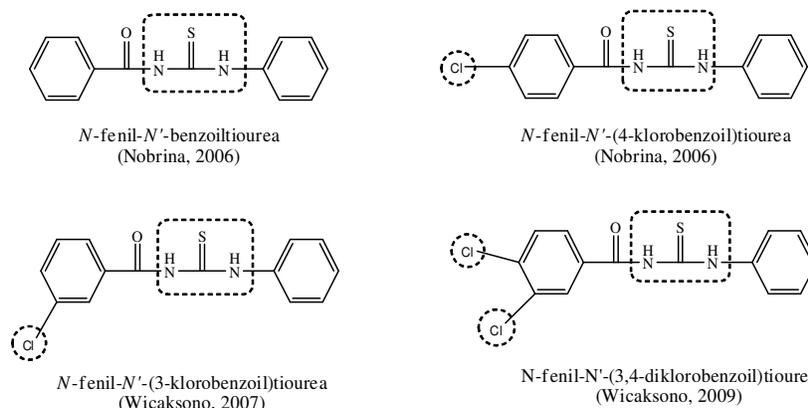
Keterangan: R = aril

Gambar 1.2. Struktur *N*-aril-*N'*-(3-kloro-2-benzo[*b*]tenoil)tiourea.

Alasan penelitian ini juga didasarkan pada penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Situmorang (2008) dan Utoyo (2008). Pada penelitian yang dilakukan oleh Utoyo (2008), senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea tersebut diuji daya antibakterinya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis* dengan metode dilusi cair pada konsentrasi 10 ppm - 100 ppm. Hasilnya menunjukkan bahwa semua senyawa uji tersebut tidak mengasilkan KHM, namun senyawa dengan penambahan substituen kloro yaitu senyawa *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea menyebabkan pencegahan pertumbuhan optimum bakteri *Pseudomonas aeruginosa* mulai pada konsentrasi 40 ppm sampai 100 ppm, sedangkan *Bacillus subtilis* mulai pada konsentrasi 60 ppm sampai 100 ppm. Untuk senyawa *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea terjadi pencegahan

pertumbuhan optimum bakteri *Pseudomonas aeruginosa* mulai pada konsentrasi 60 ppm sampai 100 ppm, sedangkan *Bacillus subtilis* mulai pada konsentrasi 30 ppm sampai 100 ppm. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Situmorang (2008), menunjukkan bahwa kelima senyawa uji tersebut tidak menghasilkan Kadar Hambat Minimum (KHM) tetapi dapat mencegah pertumbuhan optimum *Aspergillus niger* dan *Candida albicans* dengan metode dilusi padat. Dari hasil tersebut adanya substituen kloro maupun substituen metil dapat memperbesar pencegahan pertumbuhan optimum *Aspergillus niger* maupun *Candida albicans*. Dari kedua substituen tersebut, yang lebih besar mencegah pertumbuhan optimum fungi tersebut adalah senyawa dengan penambahan substituen kloro, dimana *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea dapat mencegah pertumbuhan optimum *Aspergillus niger* pada konsentrasi 300 ppm dan *Candida albicans* pada konsentrasi 150 ppm.

Penelitian tersebut menunjukkan bahwa penambahan substituen kloro mempengaruhi aktivitas senyawa sebagai antibakteri dan antifungi, maka pada penelitian ini, senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoiltiourea (senyawa penuntun), *N*-fenil-*N'*-(3-klorobenzoil)tourea, *N*-fenil-*N'*-(4-klorobenzoil)tourea, dan *N*-fenil-*N'*-(3,4-diklorobenzoil)tourea dengan penambahan kloro pada beberapa posisi akan diuji aktivitas penghambatannya terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis*.



Gambar 1.3. Struktur turunan N -fenil- N' -benzothiourea.

Dasar modifikasi yang digunakan adalah modifikasi struktur pada cincin aromatik, dimana senyawa N -fenil- N' -benzothiourea disubstitusikan dengan gugus kloro (Cl).

Pengujian senyawa-senyawa tersebut menggunakan bakteri uji yaitu *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis*, dimana *Pseudomonas aeruginosa* mewakili bakteri Gram negatif, selain itu merupakan bakteri paling resisten terhadap antibiotika maupun desinfektan, sedangkan *Bacillus subtilis* mewakili bakteri Gram positif, merupakan bakteri penghasil endospora dan penyebab penyakit infeksi paru-paru dan juga diketahui bahwa endospora sulit ditembus oleh antibiotik (Jawetz *et al.*, 2001).

Penentuan daya antibakteri dilakukan dengan menggunakan metode difusi cakram dan metode dilusi padat terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis*. Prinsip dari metode difusi cakram adalah menghambat pertumbuhan bakteri dalam biakan lempengan berdasarkan kemampuan suatu zat antibakteri untuk berdifusi ke dalam biakan lempengan tersebut. Daerah yang tidak memperlihatkan adanya pertumbuhan bakteri disekitar cakram disebut Daerah Hambatan

Pertumbuhan (DHP). Prinsip dari metode dilusi padat yaitu penghambatan pertumbuhan bakteri dalam media padat oleh suatu antimikroba yang dicampur ke dalam media tersebut. Konsentrasi terendah dari zat antibakteri yang menghambat pertumbuhan bakteri uji dinyatakan sebagai Kadar Hambat Minimum (KHM) (Hugo & Russel, 1987).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka permasalahan penelitian ini yaitu:

1. Apakah senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoiltiourea, *N*-fenil-*N'*-(3-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(4-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(3,4-diklorobenzoil)tiourea terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ?
2. Apakah senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoiltiourea, *N*-fenil-*N'*-(3-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(4-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(3,4-diklorobenzoil)tiourea terhadap terhadap *Bacillus subtilis* ?
3. Apakah pengaruh posisi substituen kloro pada senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoiltiourea, *N*-fenil-*N'*-(3-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(4-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(3,4-diklorobenzoil)tiourea terhadap terhadap aktivitas antibakteri dengan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis* ?

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan daya antibakteri senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoiltiourea, *N*-fenil-*N'*-(3-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(4-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(3,4-diklorobenzoil)tiourea terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis*, serta untuk mengetahui pengaruh posisi substituen kloro pada senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoiltiourea, *N*-fenil-*N'*-(3-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(4-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(3,4-diklorobenzoil)tiourea terhadap aktivitas penghambatan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis*.

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan informasi ilmiah mengenai senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoiltiourea dan turunannya yaitu *N*-fenil-*N'*-(3-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(4-klorobenzoil)tiourea, *N*-fenil-*N'*-(3,4-diklorobenzoil)tiourea dalam aktivitas penghambatan bakteri, sehingga berguna dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dibidang farmasi.