



INTISARI

Prevalensi penyakit Tuberkulosis (TB) dan kasus resistensi terhadap obat TB semakin meningkat sehingga dibutuhkan obat dengan mekanisme yang baru. Senyawa HGV-6, PGV-6 dan GVT-6 memiliki aktivitas antibakteri dan dapat dikembangkan sebagai obat anti mikobakteri, namun ketersediaan dan nilai ekonomis bahan baku dalam pembuatan HGV-6, PGV-6 dan GVT-6 masih menjadi kendala. Tujuan penelitian ini adalah untuk mensintesis 3,5-dikloro-4-hidroksibenzaldehid, HGV-6, PGV-6, GVT-6 dan mengevaluasi potensi HGV-6, PGV-6 dan GVT-6 sebagai anti mikobakterium.

Sintesis senyawa 3,5-dikloro-4-hidroksibenzaldehid dilakukan dengan menggunakan katalis paladium (Pd/C) dengan gas H₂ dan reduktor LAH, serta mensintesis HGV-6, PGV-6 dan GVT-6. Uji kemurnian hasil sintesis meliputi titik lebur, Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan elusidasi struktur. Senyawa HGV-6, PGV-6 dan GVT-6 diuji aktivitasnya sebagai anti mikobakterium terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) secara *in vitro* dan *Mycobacterium marinum* (Mm) secara *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* terhadap bakteri Mtb menggunakan metode *Microplate Alamar Blue Assay* (MABA) untuk menentukan Kadar Hambat Minimum (KHM) dan menggunakan metode *Loweinstein jensen* (LJ) serta *Mycobacterium Growth Indicator Tube* (MGIT) untuk menentukan Kadar Bunuh Minimal (KBM). Pengujian *in vitro* terhadap bakteri Mm menggunakan metode *Microplate assay* untuk mengetahui nilai *Inhibitory Concentration 50* (IC₅₀). Pengujian aktivitas secara *in vivo* menggunakan hewan model larva ikan zebra dengan konsentrasi 100µg/mL dan kontrol positif yang digunakan adalah Rifampisin dengan konsentrasi 100µg/mL. Pengamatan yang dilakukan pada pengujian secara *in vivo* meliputi pertumbuhan bakteri, makrofag dan autofagi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 3,5-dikloro-4-hidroksibenzaldehid dapat dibuat dengan menggunakan katalis Pd/C dengan gas H₂ dan reduktor LAH. Hasil uji aktivitas terhadap bakteri Mtb secara *in vitro* menunjukkan senyawa HGV-6, PGV-6 dan GVT-6 memiliki KHM berturut turut yaitu 62,5; 93,5; dan 125,0µg/mL sedangkan KBM berturut turut yaitu 125,0; 187,5 dan 250,0µg/mL. Aktivitas terhadap bakteri Mm secara *in vitro* diperoleh IC₅₀ HGV-6, PGV-6 dan GVT-6 berturut turut sebesar 25,56±0,39; 35,83±0,44 dan 61,52±0,24 µg/mL. Aktivitas terhadap bakteri Mm secara *in vivo* memperlihatkan bahwa pemberian HGV-6, PGV-6, GVT-6 dan Rifampisin pada konsentrasi 100 µg/mL selama dua hari mampu menurunkan intensitas bakteri Mm sebesar 84,52; 54,83; 4,55 dan 93,29%. Senyawa HGV-6, PGV-6 dan GVT-6 juga memiliki pengaruh terhadap penurunan jumlah makrofag dan peningkatan kemampuan autofagi yang tidak berbeda dengan kontrol Rifampisin (p<0,05).

Kata Kunci: HGV-6, PGV-6, GVT-6, *H37Rv*, *Mycobacterium marinum*, *Zebrafish*.



ABSTRACT

The prevalence of tuberculosis (TB) and drug resistance cases is increasing so that new drugs are needed with the mechanism. Compounds HGV-6, PGV-6 and GVT-6 have antibacterial activity and can be developed as anti-mycobacterial drugs, but the availability and economic value of raw materials in the manufacture of HGV-6, PGV-6 and GVT-6 is still a constraint. The aim of this study was to synthesize 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde, HGV-6, PGV-6, GVT-6 and determine the activity of HGV-6, PGV-6 and GVT-6 as antimicrobacterium. The synthesis of the 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde compound was carried out using a variety of catalysts namely Palladium (SM) and LAH (SM2) and synthesizing HGV-6, PGV-6 and GVT-6. The synthesis purity test includes melting point, Thin Layer Chromatography (TLC) and structural elucidation. HGV-6, PGV-6 and GVT-6 were tested for their antimicrobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) and *Mycobacterium marinum* (Mm) in vitro and in vivo. In vitro tests were performed on the Mtb bacteria using the Lowenstein jensen (LJ) method, Microplate Alamar Blue Assay (MABA), and *Mycobacterium* Growth Indicator Tube (MGIT), while in vitro testing of Mm bacteria using Microplate assay method. In vivo activity test using animal model of zebrafish larvae with concentration of 100 µg / mL and positive control used was Rifampicin. The safety of the compounds was tested using an acute toxicity test on zebrafish larvae with observation time of 72 hours.

The results showed that the compound of the synthesis has a chemical structure in accordance with the estimated with the purity of all compounds is 100%. The result of activity test on MTb bacteria in vitro showed compound HGV-6, PGV-6 and GVT-6 had Minimum Bactericid Concentration (MBC) respectively 125,0, 187.5 and 250,0µg / mL and Minimum Inhibitory Concentration (MIC) were respectively, ie 62.5; 93.5; and 125,0µg / mL. While activity of bacterium Mm E11 in vitro obtained value of Inhibitory Concentration (IC50) HGV-6, PGV-6 and GVT-6 respectively consecutively equal to $25,56 \pm 0,39$; $35,83 \pm 0,44$; $61,52 \pm 0,24$ and Rifampicin is $21,94 \pm 1,01$. Activity of Mm bacteria in vivo showed that HGV-6, PGV-6 and GVT-6 concentrations of 100 µg / mL for 2 days decreased the intensity of bacterial Mm by 84.52; 54,83; 4.55 and Rifampicin of 93.29%. In addition, HGV-6, PGV-6 and GVT-6 compounds have an influence on macrophage inhibition while in autofagi process the autofagi ability increase is not different ($p < 0,05$) than Rifampicin control.

Keywords: *HGV-6, PGV-6, GVT-6, H37Rv, Mycobacterium marinum, Tuberculosis, Zebrafish.*