

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

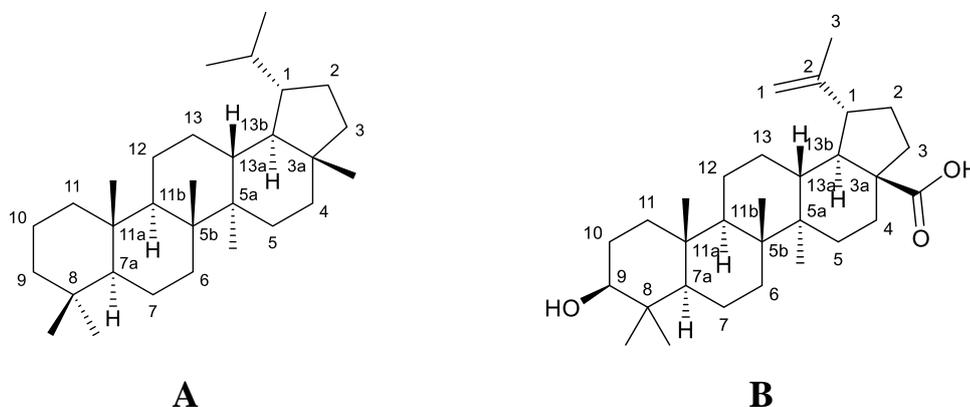
Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menjadi penyebab penyakit *Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) yang ditandai dengan penurunan secara signifikan sel T CD4⁺ dan kerusakan sistem kekebalan tubuh (Steckbeck, Kuhlmann dan Montelaro, 2013; Huang *et al.*, 2018). Berdasarkan laporan WHO, terdapat 37,9 juta orang dengan HIV-AIDS (ODHA) di seluruh dunia pada tahun 2018. Saat ini, terdapat 6 kelompok obat antiretroviral untuk terapi HIV yaitu nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs), integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), fusion inhibitors (FIs), dan chemokine receptor 5 antagonists (CCR5 antagonists) (Chen *et al.*, 2018). Namun, penggunaan obat antiretroviral tersebut hanya mengendalikan replikasi HIV-1 tetapi tidak menyembuhkan infeksi HIV-1 (Huang *et al.*, 2018).

Penelitian lebih lanjut menyebutkan bahwa penggunaan obat antiretroviral jangka panjang dapat menyebabkan efek samping dan toksisitas (Zhan *et al.*, 2016; Iyidogan dan Anderson, 2014). Oleh karena itu, penelitian mencari kandidat obat baru anti HIV yang aman perlu terus dilakukan.

Bahan alam merupakan salah satu sumber kandidat obat baru yang sangat bermanfaat di bidang kesehatan (Cragg M., Grothaus G. dan Newman j., 2009). Salah satu bahan alam yang bermanfaat bagi manusia yaitu triterpenoid pentasiklik (Kuttan *et al.*, 2011), diantaranya adalah asam betulinat.

Asam betulinat (*3 β , hidroxy-lup-20(29)-en-28-oic acid*) (BA) adalah triterpenoid dari triterpen pentasiklik dengan struktur lupan. Asam betulinat

dapat diisolasi dari banyak tanaman, terutama kulit batang familia Betulaceae. Ekowati dan Astika (2001) melaporkan bahwa asam betulinat dapat diisolasi dari kulit batang tanaman api-api (*Avicennia marina*) yang menghasilkan asam asetil betulinat dan asam benzoil betulinat. Asam betulinat juga dapat disintesis oleh oksidasi betulin (lup-20(29)-ene-3 β , 28-diol) (Saneja *et al.*, 2018). Asam betulinat dan betulin terutama diisolasi dari berbagai bagian familia Betulaceae, Platanaceae, Dilleniaceae, Rhamnaceae, Rosaceae, dan Fagaceae (Cichewicz dan Kouzi, 2004; Ghaffari Moghaddam, Bin H. Ahmad dan Samzadeh-Kermani, 2012).

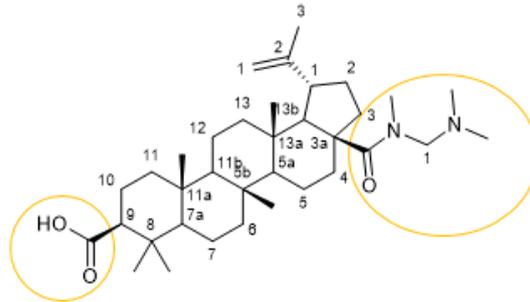


Gambar 1.1 Gambar a merupakan kerangka triterpenoid pentasiklik dengan struktur lupan. Gambar b merupakan struktur kimia asam betulinat.

Asam betulinat diketahui memiliki beberapa aktivitas yaitu sebagai anti-HIV, anti-dengue, anti-influenza, anti-kanker, dan anti-inflamasi (Huang *et al.*, 2018; Bourjot *et al.*, 2012; Hong *et al.*, 2015; Ko *et al.*, 2018; Ekuadzi *et al.*, 2018).

Aktivitas asam betulinat sebagai anti-HIV menghambat maturasi virus dengan pengikatan ke daerah dekat segmen CA-SP1 (*Capsid-spacer peptide*) dari Gag polyprotein dan mengganggu akses protease virus ke satu lokasi pembelahan tertentu dalam Gag polyprotein (Timilsina *et al.*, 2018) sehingga virus yang diproduksi tidak akan matang dan tidak menular (Chen *et al.*, 2018).

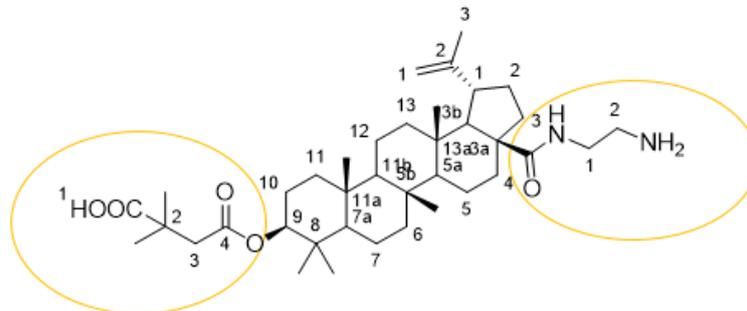
Beberapa derivat asam betulinat telah teruji preklinis memiliki aktivitas terhadap HIV-1 yaitu senyawa 1, 2, 3, 4, dan 5 (gambar 1.1).



Senyawa 1

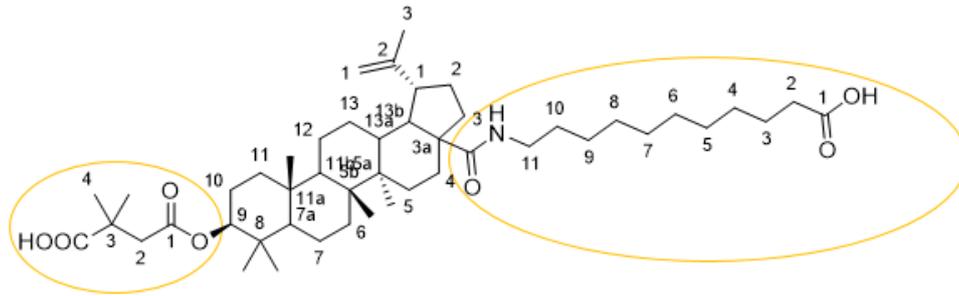
(1*R*, 3*aS*, 5*bR*, 9*S*, 11*aS*, 13*aS*)-3*a*-

**(((dimethylamino)methyl)(methyl)carbamoyl)-5*b*, 8, 8, 11*a*, 13*a*-
pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]chrysene-
9-carboxylic acid**



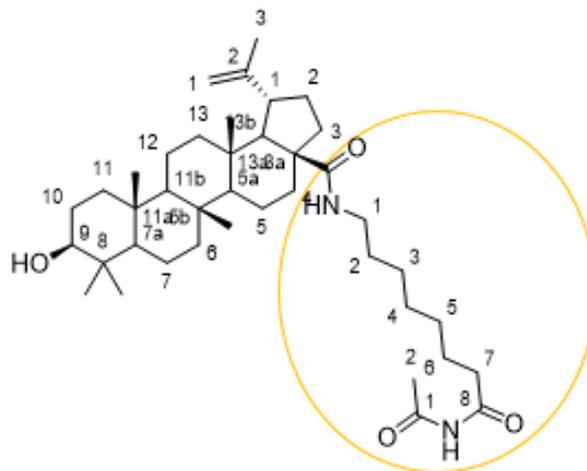
Senyawa 2

**4-(((1*R*, 3*aS*, 5*bR*, 9*S*, 11*aR*, 13*aS*)-3*a*-((2-aminoethyl)carbamoyl)-5*b*,
8, 8, 11*a*, 13*a*-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1*H*-
cyclopenta[*a*]chrysene-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid**



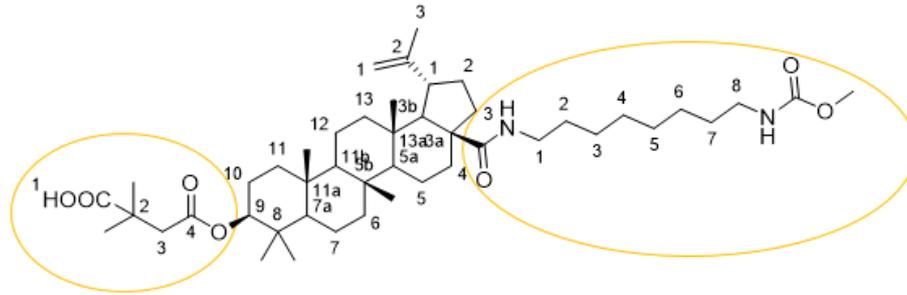
Senyawa 3

11-((1*R*, 5*aR*, 5*bR*, 9*S*, 11*aR*)-9-((3-carboxy-3-methylbutanoyl)oxy)-5*a*, 5*b*, 8, 8, 11*a*-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]chrysene-3*a*-carboxamido)undecanoic acid



Senyawa 4

(1*R*, 3*aS*, 5*bR*, 9*S*, 11*aR*, 13*aS*)-*N*-(8-acetamido-8-oxooctyl)-9-hydroxy-5*b*, 8, 8, 11*a*, 13*a*-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-3*aH*-cyclopenta[*a*]chrysene-3*a*-carboxamide



Senyawa 5

4-(((1*R*, 3*aS*, 5*bR*, 9*S*, 11*aR*, 13*aS*)-3*a*-((8-((methoxycarbonyl)amino)octyl)carbamoyl)-5*b*, 8, 8, 11*a*, 13*a*-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]chrysene-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid

Gambar 1.2 Struktur kimia derivat amida asam betulinat. Lingkaran kuning menunjukkan substituen yang ditambahkan pada struktur dasar (asam betulinat).

Derivat asam betulinat tersebut di atas memiliki nilai CC50 untuk senyawa 1 dan 2 berturut-turut yaitu 3 μM (Swidorski *et al.*, 2016) dan 120.0 μM (Huang *et al.*, 2018; Gonzalez *et al.*, 2011). Senyawa 3 memiliki nilai IC50 yaitu 0.016 μm (Xiao *et al.*, 2018), senyawa 4 memiliki nilai EC50 yaitu 0.08 $\mu\text{mol/ L}$ (Huang *et al.*, 2018), dan senyawa 5 memiliki nilai IC50 sebesar 7 $\mu\text{mol/ L}$ (Huang *et al.*, 2018).

Selain aktivitas, sebagai kandidat obat juga perlu diketahui profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) dan toksisitasnya terhadap manusia (Nofianti dan Ekowati, 2019). Profil farmakokinetik obat dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat tersebut (Roy dan Varin, 2004). Analisis sifat fisikokimia obat dalam konteks bioavailabilitas oral pertama kali dilaporkan oleh Lipinski, dkk yang disaring menjadi "aturan lima" (Ro5) yang meliputi: berat molekul (MW) <500 g/mol; Donor H-bond (HBD) <5; Akseptor H-bond (HBA) <10; dan perhitungan logaritma koefisien partisi 1-oktanol / air (cLogP) <5 (Camp,

Garavelas dan Campitelli, 2015). Selain Ro5 tersebut, parameter sifat fisikokimia yang lain meliputi *boiling point*, *melting point*, *critical temperature*, *critical pressure*, *critical volume*, *Gibbs energy*, log P, MR, *Henry's Law*, *Heat of form*, cLogP, CMR, LogS, tPSA, dan pKa (ChemDraw 17.1). Berdasarkan literatur yang ada, belum pernah dilaporkan sifat fisikokimia senyawa derivat asam betulinat (1-5).

Analisis profil farmakokinetik (ADMET) secara *in silico* dapat dilakukan dengan bantuan program pkCSM online (Pires, Blundell dan Ascher, 2015). Prediksi dengan program pkCSM online memiliki kelebihan dibandingkan software lain seperti SwissADME yaitu parameter farmakokinetik yang dapat diprediksi dengan program pkCSM online jumlahnya lebih banyak (Pires, Blundell dan Ascher, 2015; Daina, Michielin dan Zoete, 2017). Jumlah parameter yang lebih banyak tersebut akan berdampak pada lebih luasnya informasi yang didapat untuk menunjang proses pengembangan obat selanjutnya.

Ekowati (2020) telah melakukan uji *in silico* prediksi ADMET dari asam betulinat dan berivirimat (obat anti HIV). Berdasarkan literatur yang ada, belum pernah dilaporkan profil farmakokinetik (ADMET) senyawa derivat asam betulinat (1-5).

Analisis sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik (ADMET) secara *in silico* diperlukan sebagai rujukan awal dalam pengembangan senyawa obat. Hal tersebut karena analisis senyawa secara *in vitro* dan *in vivo* membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang lebih besar. Prediksi sifat fisikokimia, profil farmakokinetik dan toksisitas kandidat obat diperlukan untuk menunjang keberhasilan proses selanjutnya. Pada beberapa pengembangan obat baru, sebagian besar obat yang dievaluasi dalam uji klinis tidak dapat mencapai pasar karena kurang efektif dan adanya efek samping obat yang tidak dapat diterima. Dalam hal ini, aktivitas obat, profil

farmakokinetik, dan toksisitas sangat penting agar obat yang dihasilkan dapat berkhasiat, bermutu, dan aman. Melalui identifikasi sifat ADMET kandidat obat baru, maka dapat secara signifikan mengurangi jumlah senyawa yang gagal dalam uji klinis karena sifat-sifat ADMET yang buruk (Pires, Blundell dan Ascher, 2015).

Oleh karena itu, diperlukan pengujian lebih lanjut mengenai sifat fisikokimia obat, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari derivat asam betulinat agar dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai obat anti-HIV.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana sifat fisikokimia 5 senyawa derivat amida asam betulinat dengan menggunakan program ChemDraw 17.0?
2. Bagaimana profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) 5 senyawa derivat amida asam betulinat dengan menggunakan program pKCSM online?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui sifat fisikokimia 5 senyawa derivat amida asam betulinat dengan menggunakan program ChemDraw 17.0.
2. Mengetahui profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) 5 senyawa derivat amida asam betulinat dengan menggunakan program pKCSM online.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Di bidang keilmuan, dapat mengetahui sifat fisikokimia dan profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) 5 senyawa derivat amida asam betulinat.
2. Di bidang pengobatan, diharapkan setelah uji *in silico* sifat fisikokimia dan profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET), dapat dikembangkan lebih lanjut senyawa derivat amida asam betulinat dengan sifat fisikokimia dan profil ADMET terbaik untuk menjadi obat anti-HIV.