

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Malaria telah terjadi di lebih dari 90 negara di seluruh dunia. Menurut data yang diberikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), 36% dari populasi global tinggal di daerah yang beresiko terjadi penularan malaria, 7% berada di daerah yang kurang penanganan terhadap penularan malaria, dan 29% tinggal di daerah yang kurang atau tidak berpotensi terjadi penularan malaria atau tidak sama sekali (WHO,1996). Setiap tahun diperkirakan 300-500 juta kasus malaria terjadi dan menjadi salah satu penyakit menular yang paling umum di seluruh dunia, khususnya sub-Sahara Afrika.

Penderita malaria memiliki beberapa gejala ketika telah terinfeksi parasit *Plasmodium*. Gejala dari penyakit malaria termasuk demam, sakit kepala dan muntah yang biasanya muncul antara 10 sampai 15 hari setelah gigitan nyamuk yang terinfeksi parasit *Plasmodium*. Gejala paling khas dari penyakit malaria adalah badan terasa dingin yang kemudian diikuti dengan demam panas yang berlangsung sekitar empat sampai enam jam. Jika tidak segera diobati, malaria dapat dengan cepat mengancam jiwa penderita dengan mengganggu pasokan darah ke organ vital (WHO, 2014).

Resistensi terhadap antrimalaria seperti *chloroquine*, *sulfadoxine-pyrimethamine* dan artemisinin meningkatkan penyebaran malaria di seluruh

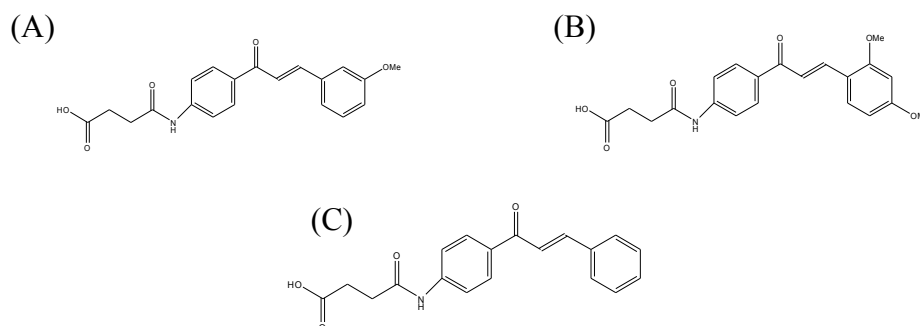
dunia terutama wilayah endemik malaria. Resistensi *chloroquine* dan *sulfadoxine-pyrimethamine* pada *P. falciparum* telah menyebar di daerah-daerah endemik, mulai dari Amerika Tengah (utara-barat dari Terusan Panama), Amerika Selatan, daerah perbatasan Timur Tengah, Asia Tengah, dan daerah Asia Tenggara (WHO,2001). Resistensi artemisinin pada *Plasmodium falciparum* telah dilaporkan pertama kali di bagian barat Kamboja. Resistensi artemisinin telah menyebar di daerah lain daratan Asia Tenggara. *Plasmodium falciparum* yang resisten untuk artemisinin telah terdeteksi di lima negara sepanjang sungai Mekong, yaitu Kamboja, Republik Demokratik Rakyat Laos, Myanmar, Thailand dan Vietnam (WHO, 2014). Perkembangan resistensi terhadap obat menimbulkan salah satu ancaman terbesar bagi pengendalian dan peningkatan kasus malaria.

Parasit *Plasmodium falciparum* memiliki feredoksin (Fd) dan feredoksin-*NADP<sup>+</sup> reductase* (FNR) yang terletak di dalam organel apikoplas. FNR merupakan suatu enzim yang berperan mentransfer elektron antara NADPH (Nicotinamide adenin dinukleotida fosfat hidrogen) dan Fd (Kimata-Ariga *et al.*, 2007). Hal ini menjadikan Fd dan FNR berpotensi untuk menjadi target baru pada sintesis senyawa antimalaria.

Interaksi molekular antara *PfFd* dan *PfFNR* dari parasit malaria telah diteliti dan telah dijelaskan oleh Y. Kimata-Ariga *et al.* (2007), bahwa *PfFd* memiliki residu asam amino yang bersifat asam yang berinteraksi dengan *PfFNR*. Suwito *et al.*, (2014) kemudian melakukan penelitian untuk menguji akitivas senyawa turunan calkon yang bersifat basa dengan adanya gugus amina sehingga dapat berinteraksi dengan residu asam amino dari *PfFd* sebagai targetnya.

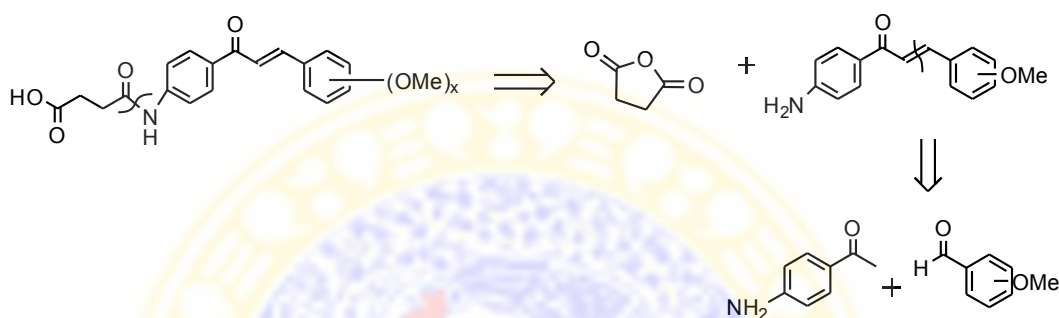
Senyawa (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on berhasil disintesis dan menunjukkan aktivitas penghambatan pada interaksi antara *PfFNR* dan *PfFd* paling besar 50% yang masih kurang bagus. Suwito *et al.*, (2014) juga menjelaskan bahwa elektron bergerak dari *PfFNR* ke *PfFd* dengan interaksi elektrostatik karena residu asam amino *PfFd* yang bersifat asam dan residu asam amino *PfFNR* yang bersifat basa.

Berdasarkan laporan di atas, penelitian ini akan melakukan sintesis senyawa turunan kalkon yang didesain bersifat asam dengan adanya gugus asam karboksilat sehingga dapat berinteraksi dengan *Plasmodium falciparum* FNR yang memiliki residu asam amino yang bersifat basa. Senyawa disintesis menggunakan reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* menghasilkan senyawa turunan amina kalkon dan dilanjutkan reaksi amidasi sehingga menghasilkan senyawa target, yaitu turunan amida kalkon. Senyawa turunan amida kalkon yang disintesis, yaitu Asam-4-(4-(3-(3-metoksifenil)akriloil)fenilamino)-4-oksobutanoat (Amida 2), Asam-4-(4-(3-(2,4-dimetoksifenil)akriloil)fenilamino)-4oksobutanoat (Amida 5) , dan Asam-4-(4-sinamoilfenilamino)-4-oksobutanoat (Amida 7). Struktur senyawa-senyawa molekul target adalah sebagai berikut :



**Gambar 1.1** Struktur senyawa amida2(A), amida5 (B) dan amida7 (C)

Gugus asam pada senyawa calkon tidak memiliki struktur ikatan rangkap konjugasi antara dua atom karbon, sehingga tidak memungkinkan untuk terjadi delokalisasi elektron pada senyawa calkon yang berinteraksi dengan *PfFNR*. Senyawa turunan amida calkon disintesis berdasarkan analisis retrosintesis molekul target, yaitu sebagai berikut :



**Gambar 1.2** Retro sintesis senyawa amida calkon (Suwito *et al.*, 2014)

Senyawa calkon hasil sintesis yang dapat berinteraksi dan menghambat *PfFNR* pada akhirnya akan mengganggu transfer elektron dari *PfFNR* ke *PfFd*, dan menyebabkan parasit *Plasmodium falciparum* tidak dapat melakukan respirasi sehingga parasit *Plasmodium falciparum* akan mati. (Suwito *et al.*, 2014).

Senyawa molekul target calkon akan disintesis dan dilakukan analisis struktur senyawa molekul target menggunakan spektroskopi FTIR (*Fourier Transform Infrared*), NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*), dan MS (*Mass Spectroscopy*). Penelitian ini melakukan proses *virtual screening* secara *in silico* untuk mengetahui molekul apa saja pada senyawa hasil sintesis yang aktif berikatan terhadap enzim *PfFNR*, sehingga dapat mengidentifikasi senyawa hasil sintesis yang berperan sebagai inhibitor dan menentukan senyawa yang paling baik sebagai inhibitor enzim *PfFNR*. *Virtual screening* secara *in silico*

menggunakan *AutodockTools* untuk melakukan preparasi *docking* dan program *Autodock4* untuk melakukan *docking*. Urutan asam amino yang digunakan dalam *docking* molekuler adalah urutan asam amino enzim *PfFNR* yang diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB) dengan nomor akses 2OK7 (Balconi *et al.*, 2009). Analisis ini dimaksudkan untuk mempelajari interaksi antara senyawa hasil sintesis (ligan) dengan enzim *PfFNR*, mengetahui interaksi ligan dengan sisi aktif dan energi bebas pengikatan minimum antara ligan dan sasaran protein.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa turunan amida kalkon dapat disintesis menggunakan reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dan dilanjutkan dengan reaksi amidasi?
2. Bagaimana interaksi sisi aktif enzim *PfFNR* dengan senyawa hasil sintesis secara *in silico*?
3. Senyawa manakah dari senyawa turunan amida kalkon hasil sintesis yang memiliki interaksi paling baik terhadap *PfFNR*?

## 1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

### 1.3.1 Tujuan penelitian

1. Mensintesis turunan amida kalkon menggunakan reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dan dilanjutkan dengan reaksi amidasi.
2. Mengetahui interaksi sisi aktif enzim *PfFNR* dengan senyawa hasil sintesis secara *in silico*.
3. Mengetahui senyawa turunan amida kalkon hasil sintesis yang memiliki interaksi paling baik terhadap *PfFNR*.

### 1.3.2 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat membantu untuk membuat antimalaria yang terbaru dan spesifik menyerang target *Plasmodium falciparum*, serta dapat dapat mengurangi resiko kerusakan sel lain yang terdapat dalam tubuh manusia. Penelitian ini diharapkan dapat membantu program penurunan penyakit malaria di negara-negara endemik, terutama negara indonesia.

