

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang Permasalahan

Malaria merupakan salah satu penyakit tropis yang menyebabkan banyak korban jiwa. Penyakit ini tersebar merata di 103 negara dan menyerang lebih dari 2 milyar penduduk dunia. Sekitar 40% populasi manusia di bumi beresiko untuk terkena penyakit tersebut. Sekitar 120 juta kasus dilaporkan tiap tahunnya, dengan lebih dari 300 juta jiwa terinfeksi dan 1-2 juta meninggal dikarenakan penyakit ini setiap tahunnya (Chen *et al.*, 1997).

Indonesia adalah negara tropis dengan urutan tertinggi sebagai negara endemik malaria yang banyak terjadi di daerah Kalimantan dan Irian Jaya, sedangkan tingkat rendah terjadi di daerah Jawa dan Bali. Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium falciparum* dan *P. vivax* melalui nyamuk *Anopheles*. Selain *Plasmodium falciparum* dan *P. vivax*, baru-baru ini ditemukan bahwa *P. knowlesi*, *P. malariae*, dan *P. ovale* juga menyerang di daerah endemik. Menteri kesehatan melaporkan bahwa ada peningkatan kasus malaria dari sebelumnya 1,8 juta kasus menjadi 3 juta kasus pada tahun 2007 dan terjadi peningkatan pada tahun 2009 (WHO, 2010).

Antimalaria yang pertama kali dikenal adalah Genus *Chinchona* dari Peru (Amerika Selatan). Jenis alkaloid yang terdapat dalam tanaman tersebut salah satunya adalah quinine yang digunakan sebagai antimalaria selama bertahun-tahun, namun quinine sekarang sudah resisten. Dari struktur alkaloid quinine,

disintesis beberapa senyawa yang salah satunya adalah chloroquine (Dewick, 2009). Aktivitas Chloroquine ini lebih poten dibanding quinine.

Resistensi antimalaria Chloroquine terhadap *P. falciparum* adalah masalah yang teridentifikasi di semua propinsi Indonesia. *P. vivax* juga dilaporkan resisten terhadap Chloroquine pada tahun 1991 di Irian Jaya. Chloroquine digunakan sebagai antimalaria di semua daerah endemik, namun sejak dilaporkan adanya resistensi, maka dilakukan penelitian terhadap Chloroquine tersebut. Chloroquine juga menunjukkan hasil resisten secara uji *in vitro* dan *in vivo* (Pribadi *et al.*, 1981; Saladin *et al.*, 1999). Resistensi Sulfadoksin-pirimetamin (SP) yang digunakan sebagai obat antimalaria juga dilaporkan di semua negara endemik, yaitu Asia, Afrika, Amerika Selatan (Gaton *et al.*, 2004).

Resistensi terhadap obat antimalaria merupakan masalah yang berulang. Resistensi *P. falciparum* terhadap obat-obatan, seperti klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin (SP), menjadi luas di tahun 1970-an dan 1980-an. Dalam mengatasi resistensi tersebut, banyak dikembangkan obat-obat baru seperti artemisinin yang dianggap mampu untuk mengobati *multidrug resistant Plasmodium falciparum* malaria. Kelarutan artemisinin dalam cairan tubuh yang sangat rendah, waktu keberadaannya di dalam plasma yang sangat singkat, bersifat neurotoksisitas dan membutuhkan biaya yang tinggi dalam memperolehnya, menjadi permasalahan utama untuk menggunakan obat tersebut (Kumar *et al.*, 2010).

Dalam beberapa tahun terakhir, resistensi parasit terhadap artemisinin telah ditemukan di empat negara dari sekitar sungai Mekong yaitu Kamboja, Myanmar, Thailand dan Vietnam. WHO (World Health Organization)

mengatakan resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap Artemisinin merupakan masalah yang harus segera ditangani karena mengancam keberlangsungan upaya pengendalian malaria dan mengganggu kelangsungan hidup anak-anak. Gen yang resisten mulai bereplikasi sehingga mengakibatkan munculnya populasi yang tidak lagi rentan terhadap obat-obat yang selama ini digunakan (WHO, 2010).

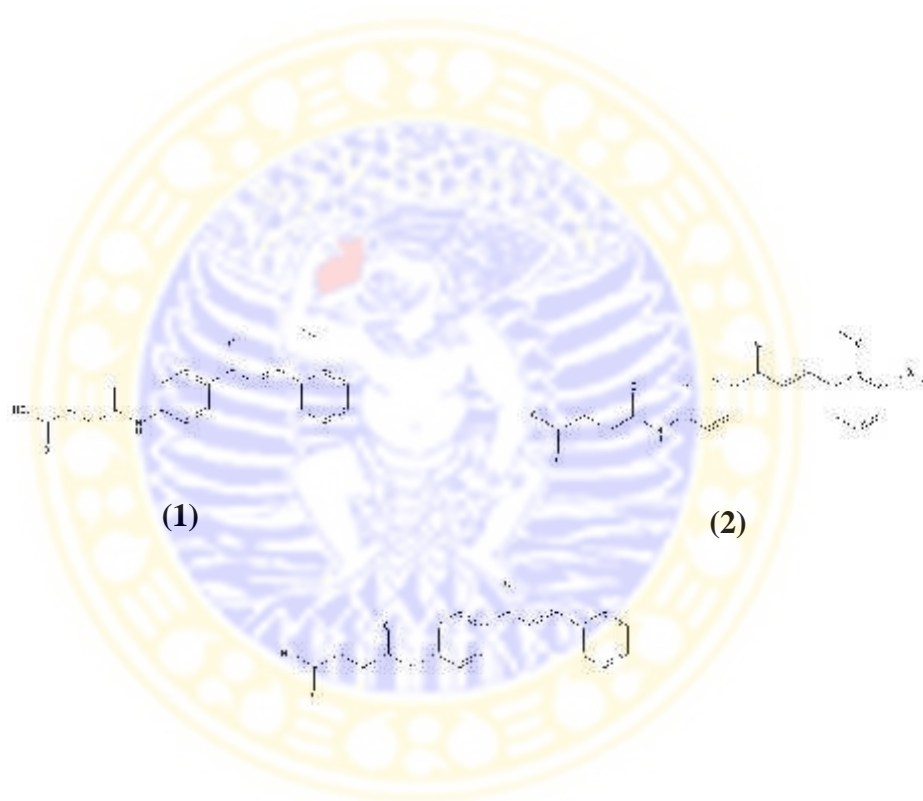
Inhibitor enzim DHFR (*dihydrofolate reductase*) yang menghambat pembentukan asam tetrahidrofolat dari asam folat yang telah ada digunakan untuk senyawa-senyawa antimalaria, antikanker dan lain-lain. Selain enzim DHFR, juga terdapat enzim DHPS (*dihydropteroate syntase*) yang digunakan sebagai antifolat dalam senyawa malaria. Namun, kedua enzim tersebut dianggap kurang selektif karena terdapat pada sel manusia dan *Plasmodium*. Hal ini mengakibatkan senyawa antimalaria yang dihasilkan akan menyerang sel manusia normal yang tidak terinfeksi *Plasmodium* juga (Cortese *et al.*, 2002). Hal ini memotivasi para ilmuwan untuk mencari alternatif obat baru yang efektif untuk pengobatan malaria, salah satunya melalui proses sintesis (Kumar *et al.*, 2010).

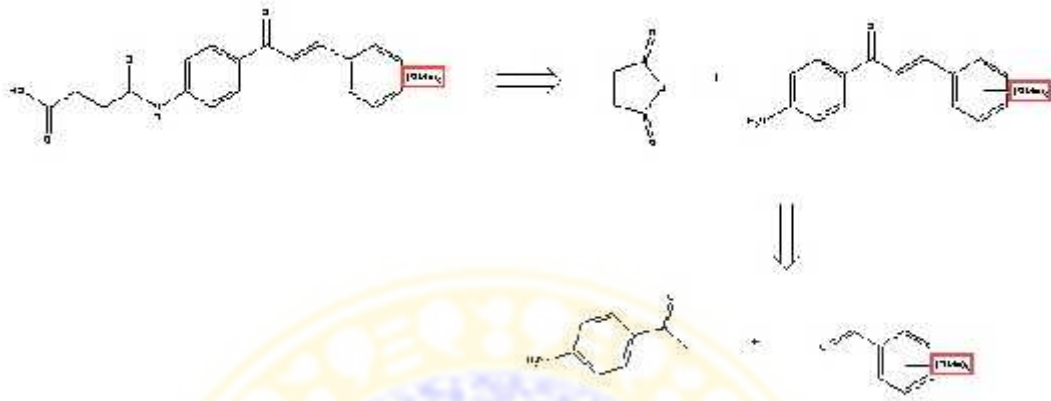
Sel malaria mengandung suatu organel yang disebut apikoplas. Apikoplas tersebut mengandung Ferredoksin (Fd) dan Ferredoksin NADP⁺ Reduktase (FNR). Apikoplas memiliki metabolisme redoks (transfer elektron) yang berisikan enzim Ferredoksin (Fd) dan Ferredoksin NADP⁺ Reduktase (FNR) yang berperan penting pada proses respirasi (Mario *et al.*, 2007). Inhibisi Fd-FNR menggunakan *small molecule* diharapkan menjadi alternatif pengembangan antimalaria baru. Aktivitas Fd-FNR yang hanya ada pada apikoplas parasit *Plasmodium falciparum* ini dianggap lebih selektif dibandingkan enzim DHFR dan DHPS. Hal ini

disebabkan aktivitas Fd-FNR yang hanya pada parasit diserang tanpa mengganggu sel inang yang tidak terinfeksi sehingga saat aktivitas ini dihambat maka tidak akan membahayakan manusia. Penelitian terhadap struktur dan sintesis antimalaria yang digunakan dalam proses inhibisi PfFNR menjadi menarik karena belum ada sebelumnya. Inhibisi aktivitas Fd-FNR oleh suatu *small molecule* merupakan suatu mekanisme alternatif yang dapat dipakai untuk mendapatkan senyawa antimalaria yang baru (Puspaningsih, 2013).

Calkon merupakan senyawa intermediet flavonoid yang pertama kali terbentuk dalam biosintesis semua varian flavonoid melalui alur 'sikhamat' dan alur 'asetat malonat' (Kristanti *et al.*, 2008) yang penyebarannya di alam sangat terbatas dan hanya ditemukan pada beberapa golongan tumbuhan dalam jumlah yang sedikit (Rahman, 2011). Bioaktivitas senyawa derivat calkon sangat bervariasi, salah satunya adalah antimalaria. Cheng *et al* (2000) melaporkan bahwa senyawa turunan calkon 1-(2-klorokuinolin-3-il)-3-(3-hidroksifenil)prop-2-en-1-on sangat potensial dalam menghambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum* yang resisten terhadap kloroquin. Dalam mensintesis senyawa tersebut, Cheng mendapatkan hasil rendemen sebesar 97% (Cheng *et al.*, 2000). Berdasarkan aktivitasnya sebagai antimalaria dan kemudahan dalam melakukan sintesis, maka perlu dipertimbangkan calkon beserta turunannya sebagai kelompok senyawa antimalaria yang berfungsi sebagai *small molecule* untuk inhibitor PfFNR.

Sintesis senyawa calkon banyak dilakukan menggunakan metode kondensasi Claisen-Schmidt antara asetofenon dan benzaldehid dengan jumlah





mendapatkan informasi tentang struktur molekul biologis dalam mendesain obat (Barril *et al.*, 2006). Molekul target kemudian dianalisis SAR secara *in silico* dengan menghubungkan antara struktur dan aktivitasnya yang dilengkapi dengan model protein serta mekanisme *lock and key* (Crippen, 1981). Metode SAR bisa membantu menganalisis gugus fungsi yang berperan dalam peningkatan bioaktivitas (Puspaningsih, 2013). Dengan metode ini, peneliti juga dapat memperkirakan cara ligan berikatan dan mengidentifikasi ligan baru yang dapat melengkapi sisi yang terikat (*binding site*) (Kuntz *et al.*, 1982; Derjarlais *et al.*, 1986).

Metode docking biasanya dinilai oleh kemampuan mereka untuk memproduksi *binding mode* antara kompleks ligan-protein secara eksperimen. Ligan dihapus dari kompleks kemudian ditentukan daerah pencarian di sekitar lokasi sisi tambat lalu ligan *redocked* menjadi protein. Hasil *binding mode* dibandingkan dengan posisi eksperimental yang biasanya dalam hal ini disebut *Root mean square deviation* (RMSD). Jika RMSD berada di bawah 2 Å itu umumnya dianggap sebagai hasil prediksi sukses. Tujuan adanya RMSD tersebut agar hasil *docking* hampir sama dengan proses interaksi ligan-reseptor yang sebenarnya, agar dihasilkan ligan terbaik di antara kumpulan ligan yang dihasilkan (Friesner *et al.*, 2004).

Pada penelitian ini akan disintesis beberapa senyawa turunan metoksi amida kalkon yang dikarakterisasi. Molekul target tersebut kemudian dianalisis *in silico* menggunakan program *Autodock4*. Berdasarkan analisis tersebut diharapkan

terbentuk senyawa turunan kalkon yang poten sebagai inhibitor alternatif enzim Feredoksin NADP⁺ Reduktase *Plasmodium falciparum*.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa turunan amida kalkon dapat disintesis menggunakan reaksi Claisen-Schmidt dan reaksi amidasi?
2. Apakah senyawa turunan amida kalkon yang disintesis bisa digunakan sebagai inhibitor enzim *PfFNR* melalui metode *in silico*?
3. Bagaimana aktivitas inhibisi senyawa hasil sintesis terhadap *PfFNR* menggunakan metode *in silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mensintesis senyawa turunan amida kalkon menggunakan reaksi Claisen-Schmidt dan reaksi amidasi.
2. Mengetahui apakah senyawa turunan amida kalkon yang disintesis mampu menghambat enzim *PfFNR* melalui metode *in silico*.
3. Mengetahui aktivitas inhibisi senyawa hasil sintesis terhadap *PfFNR* menggunakan metode *in silico*.

1.4. Manfaat Penelitian

Senyawa turunan amida kalkon yang berhasil disintesis, dikarakterisasi dan dianalisis menggunakan metode *in silico* sehingga dapat digunakan sebagai antimalaria alternatif. Penelitian ini diharapkan bisa dipergunakan sebagai alternatif pengobatan antimalaria yang selama ini masih tergantung terhadap produk impor yang mahal sehingga penelitian ini bisa menekan pengeluaran negara terhadap obat khususnya antimalaria.