

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit yang ditularkan kepada orang-orang melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi. Pada tahun 2016, hampir separuh penduduk dunia berisiko terkena malaria. Terutama di wilayah bagian Sahara Afrika. Namun di wilayah Asia Tenggara, Mediterania Timur, Pasifik Barat, dan Amerika juga berisiko tinggi. Dimana ada 91 negara dari wilayah tersebut mengalami penularan malaria yang berkelanjutan (WHO, 2018).

Menurut *World Malaria Report*, yang dirilis pada bulan November 2017, ada 216 juta kasus malaria pada tahun 2016, naik dari 211 juta kasus pada tahun 2015. Morbiditas malaria pada suatu wilayah ditentukan oleh *Annual Parasite Incidence* (API) per tahun. API merupakan jumlah kasus positif malaria per 1.000 penduduk dalam satu tahun. Pada tahun 2016, Indonesia juga melaporkan kasus malaria yang paling banyak terjadi di wilayah Timur, dengan API di Papua adalah 31,93; Papua Barat 31,29; Nusa Tenggara Timur (NTT) 7,04; dan Maluku 5,81.

Malaria masih dianggap sebagai salah satu penyebab utama tingginya angka kematian. Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin telah ada dilaporkan sejak tahun 1950 (Ramadhani *et al.*, 2013). Fenomena resistensi terhadap klorokuin telah meningkatkan penggunaan obat-obat antimalaria alternatif, misalnya golongan antifolat dan sulfa. Antifolat yang paling umum digunakan adalah pirimetamin atau proguanil (Wang *et al.*, 1997). Resistensi terhadap obat antifolat tersebut telah tersebar luas di Asia Tenggara dimana obat ini masih sangat luas digunakan (Wang *et al.*, 1997; Cowman 1998).

Menurut Bruce Chwatt *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin sering kali juga resisten terhadap pirimetamin. Mengingat bahwa pirimetamin merupakan salah satu komponen pilihan terapi malaria, maka ada kemungkinan *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin ini cenderung resisten juga terhadap Pirimetamin (Syarifudin, *et al.*, 2016). Menurut penelitian Avanaj Sakuntai (2009) menyatakan terjadinya resistensi karena adanya mutasi pada penyakit malaria

tersebut, mutasi terjadi akibat dari penggunaan obat tersebut maupun faktor alami yang dari *Plasmodium falciparum* itu sendiri.

Pada seque 4DP3 enzim *PfDHFR* dengan empat mutasi menggunakan senyawa WR9910 yang memiliki struktur yang hampir sama dengan senyawa kalkon, dimana strukturnya memiliki dua cincin yang terhubung dengan adanya alkil. Mutasi pada enzim tersebut terjadi pada asam amino metionin, sistein, arginine, dan isoleusin (Yuthavong, *et al.*, 2012). Mutasi pada asam amino isoleusin menjadi salah satu penyebab dari resistensi obat pirimetamin (Simamora, *et al.*, 2007).

Oleh karena itu perlu dilakukan upaya untuk mencari bahan obat baru salah satunya dari tanaman obat. Kalkon adalah salah satu metabolit sekunder yang telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker, anti-inflamasi, anti-HIV, antidiabetes, anti-proliferasi, antimikroba, antioksidan, dan antimalaria. Turunan Kalkon dengan substituen prenil dan alil telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antimalaria. Secara teoritis, prenil, alil, alkoksi dan gugus hidroksil bisa meningkatkan lipofilisitas senyawa, sebagai sifat penting dalam aktivitas antimalaria (Mahapatra *et al.*, 2015).

Kelompok enon di kalkon, yang diposisikan ada di antara cincin fenil, diketahui sebagai kelompok esensial fungsional yang dapat bertanggung jawab sebagai aktivitas antimalaria karena berikatan lebih baik ke situs aktif parasit. Sintesis beberapa turunan kalkon yang memiliki grup enon dan juga gugus fungsi alil, hidroksi dan alkoksi terlihat memberikan aktivitas antimalaria secara *in vitro* terhadap *Plasmodium falciparum* strain 3D7 (Jufrizal *et al.*, 2017).

Strain 3D7 merupakan gene yang ditemukan dari *Dihydrofolate Reductase – Thymidilate Synthase* (DHFR-TS) protein pada parasite protozoa termasuk spesies malaria. Enzim ini mengkatalisis reaksi siklus urutan timidilat, mencegah penghambatan produksi dTMP dan sintesis DNA (Yuvaniyama, *et al.*, 2003). Enzim *Dihydrofolate Reductase-Thymidilate Synthase* sendiri mempunyai pengaruh terhadap siklus hidup *Plasmodium falciparum* pada bagian siklus eritrositik, dimana enzim *Dihydrofolate Reductase* berperan pada pembentukan asam tetrahidrofolat (Sari Vediatri, 2004).

Cryptocarya mempunyai banyak kandungan senyawa kimia yang bermanfaat, salah satu senyawa tersebut adalah senyawa kalkon. *Cryptocarya* merupakan anggota dari genus Lauraceae yang mempunyai sekitar 478 spesies, dan salah satu spesies tersebut adalah *Cryptocarya costata*. Spesies ini diidentifikasi sebagai tumbuhan primitif, ditemukan di Kawasan Wallacea. Wallacea adalah kawasan wilayah yang mencakup Sulawesi, sebagian Nusa Tenggara, Halmahera, dan

Timor Leste (Achmad Rizal, 2015). Berdasarkan penelusuran literatur diketahui bahwa tumbuhan ini belum pernah ditemukan orang di kawasan lain. Senyawa kalkon yang diteliti terdapat pada bagian kulit batangnya berupa 2',4'-Dihidroksi-3',6'-dimetoksikalkon dan 2',4'-Dihidroksi-5',6'-dimetoksikalkon dinyatakan sebagai senyawa kalkon yang pertama kali ditemukan dalam tumbuhan *Cryptocarya* (Hanapi Usman *et al.*,2006).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti mencoba mengetahui potensi senyawa kalkon yang terdapat dalam tanaman *Cryptocarya costata* terhadap *Plasmodium falciparum* pada strain 3D7 pada *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase-Thymidylate Synthase (*PfDHFR*) protein menggunakan metode *Molecular Docking*.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian tersebut, identifikasi yang dapat dirumuskan di antaranya adalah:

1. Apakah senyawa 2',4'-Dihidroksi-3',6'-dimetoksikalkon dan 2',4'-Dihidroksi-5',6'-dimetoksikalkon memiliki afinitas terhadap *PfDHFR*.
2. Bagaimana interaksi intermolekular yang terjadi antara 2',4'-Dihidroksi-3',6'-dimetoksikalkon dan 2',4'-Dihidroksi-5',6'-dimetoksikalkon dengan *PfDHFR*.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian untuk memperoleh :

1. Mengetahui potensi senyawa 2',4'-Dihidroksi-3',6'-dimetoksikalkon dan 2',4'-Dihidroksi-5',6'-dimetoksikalkon dari *Cryptocarya costata* untuk menghambat *PfDHFR* dengan menggunakan metode *Molecular Docking*.
2. Mengetahui interaksi intermolekular yang terjadi antara senyawa 2',4'-Dihidroksi-3',6'-dimetoksikalkon dan 2',4'-Dihidroksi-5',6'-dimetoksikalkon dengan *PfDHFR* dengan metode visualisasi struktur.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu dapat digunakan sebagai dasar bagi penelitian lanjutan yang lebih mendalam mengenai gambaran potensi tanaman *Cryptocarya costata* sebagai antimalaria strain 3D7 *Plasmodium falciparum*.

1.5 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan November 2018 sampai Juni 2019 di Laboratorium Kimia Komputasi dan Bioinformatika, Universitas Padjajaran Jalan Singaperbangsa No.2 dan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Jalan Soekarno Hatta No.354 Bandung.