

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Legionnaires' disease atau penyakit legioner merupakan penyakit menular yang kurang diketahui di banyak negara karena kelangkaannya. Meski begitu penyakit legioner ini pernah menyerang di beberapa negara seperti Eropa, Amerika Serikat, Australia dan Jepang. Dari data terbaru yang dilaporkan pada tahun 2019 tercatat di Eropa, jumlah kasus yang dilaporkan sebanyak 9,4% per 100.000 orang terkena penyakit legioner, jumlah kasus tertinggi terjadi di Prancis, Italia, Jerman dan Spanyol yang mencapai 71% kasus (European Centre for Disease Prevention and Control, 2019). Di Amerika Serikat, kasus yang dilaporkan meningkat dari 3,9 menjadi 11,5 per juta orang antara tahun 2000 dan 2009 (Phin *et al.*, 2014). Di Australia, jumlah kasus yang dilaporkan pada tahun 2000 sebanyak 125 orang terkena penyakit legioner dan pada tahun 2002 di Jepang tercatat sebanyak 295 orang terkena penyakit legioner (Beaute, 2019). Di Indonesia sendiri penyakit legioner ini pernah dilaporkan pada tahun 1996 di Bali dan pada tahun 1999 di Tangerang (Moehario *et al.*, 2019). Beberapa penelitian mengatakan peningkatan kasus penyakit legioner terjadi pada musim panas dan musim gugur karena suhu yang panas dan relatif lembab.

Bakteri Gram negatif *Legionella pneumophila* adalah penyebab penyakit legioner yang tergolong parah dan pneumonia atipikal. Bakteri ini memiliki protein potensiator infektivitas makrofag (Mip, *macrophage infectivity potentiator*), yaitu suatu faktor virulensi utama. Mip merupakan lipoprotein homodimerik yang terlokalisasi pada permukaan bakteri untuk

pembentukan infeksi intraseluler (Rasch *et al.*, 2015). Mip juga berkontribusi dalam multiplikasi bakteri di dalam makrofag alveolus manusia.

Obat yang biasanya digunakan dalam pengobatan penyakit legioner adalah antibiotik. Berdasarkan aktivitas uji *in vitro* dan intraseluler, levofloxacin dan azitromisin dapat menghambat pertumbuhan *L. pneumophila* (Cunha, Burillo and Bouza, 2015). Pengobatan lini pertama yang dianjurkan adalah azitromisin, doksisisiklin, dan levofloxacin. Disarankan dosis harian levofloxacin 750 mg dengan lama pengobatan selama 5-10 hari dan dosis harian azitromisin 500 mg dengan lama pengobatan selama 3-5 hari (Cunha, Burillo and Bouza, 2015). Pada tahun 2013 Badan Pengawas Obat dan Makanan US memberikan peringatan bahwa adanya efek samping dari penggunaan obat azitromisin yang dapat menyebabkan aktivitas listrik jantung yang abnormal.

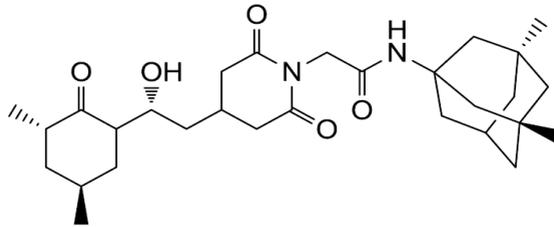
Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rasch *et al.* (2015), beberapa ligan hasil sintesis dari *N*-(karboksimetil)sikloheksimida yang efektif menghambat Mip adalah (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dan 3-etiladamantana-1-[yl]asetamida tersubsitusi. Gambar 1.1 ligan tersebut akan digunakan pada penelitian ini merupakan hasil sintesis dari *N*-(karboksimetil)sikloheksimida dan 3,5-dimetil-1-adamantamin hidroklorida. Senyawa (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) memiliki sifat antibakteri yang dapat menghambat replikasi bakteri makrofag tanpa efek samping sitotoksik.

Sikloheksimida merupakan senyawa alami dari *Streptomyces griseus*. Sikloheksimida merupakan penghambat biosintesis protein eukariotik yang efisien dan secara kuat menghambat protein dari famili FKBP, termasuk protein Mip dari bakteri *Legionella pneumophila*.

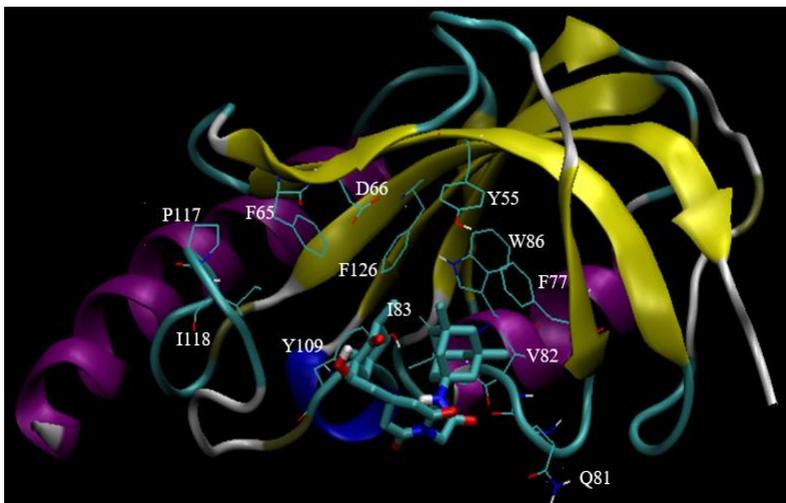
Pernyataan ini juga didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Norville *et al.* (2011) yang menyatakan bahwa sikloheksimida merupakan penghambat sintesis protein eukariotik yang telah terbukti menghambat aktivitas PPIase dari hFKBP12 (*Human FK506 binding protein*) dan LpMip (*Legionella pneumophila Macrophage infectivity potentiator*).

Penelitian ini akan mempelajari interaksi kompleks ligan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan Mip (Gambar 1.2) menggunakan metode dinamika molekul klasik. Dalam hal ini Mip yang berperan sebagai reseptor dan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) sebagai ligan. Penelitian ini untuk melihat pengikatan ligan baru yang memiliki afinitas dan selektivitas tinggi terhadap protein Mip (Tinberg *et al.*, 2013). Ligan baru yang memiliki selektivitas terhadap Mip akan menghambat fungsi Mip. Struktur dari Mip dengan protein FKBP12 mirip sehingga ini akan menjadi masalah terhadap selektivitasnya. FKBP12 merupakan salah satu keluarga protein pengikat FK506 (FKBP). FKBP12 mengikat FK506 dan rapamycin dan akan menimbulkan efek immunosupresif (Reimer *et al.*, 2016; Tong and Jiang, 2015). Maka kami memilih ligan yang tidak memiliki efek immunosupresan agar selektivitas terhadap Mip.

Sebelumnya obat yang digunakan untuk pengobatan penyakit legioner adalah antibiotik. Namun masalah dari antibiotik adalah resistensi yang dapat menurunkan khasiat obat antibakteri atau bahkan menjadikan obat itu tidak lagi efektif. Selektivitas dari ligan dengan afinitas tinggi terhadap protein Mip akan mengarah pada efek farmakologi dan terapeutik (Ferreira *et al.*, 2015). Oleh karena itu penelitian ini mengembangkan desain ligan baru yang ditargetkan ke Mip.



Gambar 1.1 Struktur (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida)
(Rasch *et al.*, 2015)



Gambar 1.2 Visualisasi interaksi sisi aktif (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan Mip (Aplikasi VMD)

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana fleksibilitas dari interaksi ligan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan Mip yang dipelajari dengan simulasi dinamika molekul?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mempelajari interaksi kompleks ligan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan Mip menggunakan metode simulasi dinamika molekul klasik.

1.4 Manfaat Penelitian

Pengembangan desain kompleks ligan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan protein Mip.