

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepuluh dari populasi Indonesia dengan jumlah lebih dari 90 juta penduduk tinggal di daerah endemik malaria. Dapat diperkirakan kurang lebih 30 juta kasus malaria setiap tahunnya dan hanya 10 persen saja yang memperoleh pengobatan di fasilitas kesehatan. Malaria merupakan kasus yang paling sering dijumpai di berbagai provinsi bagian timur negara Indonesia. Indonesia sendiri terutama di bagian timur memiliki iklim yang sangat tropis. Malaria merupakan penyakit endemik yang terjadi di seluruh dunia terutama di wilayah dengan iklim tropis dan subtropis. Pada tahun 2017 malaria merupakan penyakit endemik yang ada pada 90 negara yang berteritori di wilayah tropis dan subtropis dengan perkiraan setengah dari populasi didunia memiliki resiko untuk terinfeksi (Mace *et al.*, 2021). Menurut laporan WHO (2021) negara Indonesia telah mengalami penurunan pada kasus malaria, namun penyakit endemik ini masih dipandang sebagai suatu ancaman status kesehatan masyarakat yang hidup di daerah yang terpencil sehingga menurut Peraturan Presiden Nomor 2 tahun 2015 tentang Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional tahun 2015-2019 malaria termasuk sebagai penyakit prioritas yang perlu ditanggulangi.

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. *Plasmodium* sendiri terdapat lima jenis spesies yang teridentifikasi membawa infeksi malaria yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium knowlesi* (Mace *et al.*, 2021). Menurut WHO (2018) spesies *Plasmodium* penyebab malaria

di Indonesia 63% disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* dan sebanyak 37% disebabkan oleh *Plasmodium vivax*, spesies nyamuk pembawa *Plasmodium* ini mayoritas disebabkan oleh *Anopheles sundaicus* diikuti oleh *Anopheles balabacensis*, *Anopheles maculates*, *Anopheles farauti*, *Anopheles subpictus*. Namun spesies *Anopheles subpictus* masih jarang dijumpai. Pengobatan malaria umumnya dengan cara pemberian klorokuin, namun dewasa ini telah ditemukan adanya kasus resistensi terhadap terapi klorokuin. Adanya kasus resistensi terhadap penggunaan klorokuin ini menyebabkan pengobatan menjadi kurang efektif serta tidak dapat menimbulkan efek terapeutik yang diinginkan. Kasus resistensi terapi klorokuin ini pertama kali dilaporkan terjadi pada tahun 1973 di Kutai-Kalimantan Timur dan kemudian banyak yang dilaporkan pada tahun 1974-1979 dari Kalimantan Timur dan Irian Jaya (Tjitra *et al.*, 1997). Dengan adanya kasus resistensi ini maka dari itu dibutuhkannya suatu pilihan obat baru yang dapat mengobati kasus penyakit endemik ini untuk mengatasi keresistensiannya dan juga diharapkan untuk dapat menjadi pilihan obat yang lebih efektif, aman dan terjangkau dibandingkan klorokuin.

Kurkumin yang juga dikenal dengan nama (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)1,6-heptadien-3,5-dion merupakan senyawa polifenol alami, konstituen β -diketon, yang banyak dijumpai pada rimpang kunyit, *Curcuma longa* Linn. banyak dimanfaatkan sebagai bumbu dapur, pewarna alami, hingga sebagai ramuan obat tradisional pada pengobatan India. Selain kurkumin juga ada dimetoksikurkumin yang merupakan senyawa aktif terkandung dalam kunyit. Kurkumin sendiri menunjukkan berbagai macam aktivitas farmakologis diantaranya sebagai antiinflamasi, antikarsinogenik, antiinfeksi, antioksidan, serta antikanker (Tamvakopoulos *et al.*, 2007). Pada penelitian yang dilakukan oleh Hatcher *et al.* (2008) dan Chainani-Wu (2003) pada uji klinisnya kurkumin tidak menunjukkan adanya

efek samping pada pemberian dosis tinggi untuk manusia, dimana dosis yang dilaporkan yaitu 8-12 gram/hari.

Selain memiliki aktivitas farmakologis yang telah disebutkan, kurkumin memiliki aktivitas terhadap bakteri, jamur, serta protozoa, dimana sitotoksik dan parasitisida efek dari kurkumin terhadap parasit protozoa telah ditunjukkan aktivitasnya dalam melawan *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Giardia*, dan *Plasmodium* pada malaria. Berdasarkan pengujian *in vivo* dan *in vitro* kurkumin menunjukkan sebuah sifat farmakologis sebagai senyawa antioksidan yang kuat begitu pula sebagai antiinflamasi, antimikroba. Pada beberapa penelitian lainnya kurkumin menunjukkan aktivitas yang cukup baik sebagai antikanker dan juga antiparasitisida seperti pada *Leishmaniasis* (Chauhan *et al.*, 2018). Secara *in vivo* kurkumin menunjukkan aktivitasnya terhadap *Plasmodium berghei* dan menunjukkan aktivitas yang sinergis dengan artemisinin (Cui *et al.*, 2007).

Dibenzalaseton dengan nama IUPAC (1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-on adalah analog monoketon dari senyawa kurkumin yang memiliki gugus karbonil α,β -tak jenuh pada sistem konjugasinya. Menurut Chauhan *et al.* (2018) senyawa dibenzalaseton yang merupakan analog senyawa kurkumin memiliki aktivitas sebagai antiparasitik terhadap *Leishmaniasis* yang disebabkan oleh trypanosomatid yang ditularkan melalui lalat pasir. Selain sebagai antiparasitik, pada penelitian yang dilakukan oleh Aher *et al.* (2011) senyawa dibenzalaseton telah diteliti dan memiliki aktivitas yang cukup baik sebagai antimalaria. Dibenzalaseton juga memiliki aktivitas sebagai tabir surya (Handayani, 2009), antikanker dan aktivitas antioksidan (Handayani dan Arty, 2008). Pada penelitian yang dilakukan oleh Souza *et al.*, (2021) dilaporkan pengujian analog monoketon tetrametoksi analog diveratralaseton atau yang sering dikenal dengan (1E,4E)-1,5-bis-(3,4-dimetoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on memiliki aktivitas yang cukup baik

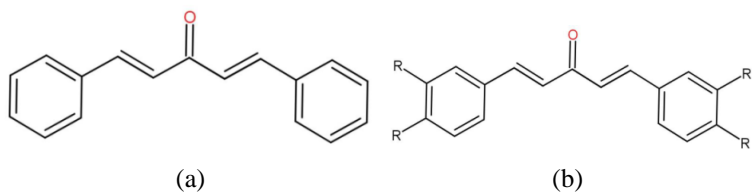
sebagai *anti-trypanosomal* pada *Trypanosoma cruzi* dengan pengujian *in vitro* dengan perbandingan nilai IC_{50} memiliki nilai yang paling baik dibandingkan dengan analog lainnya.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Franco *et al.*, (2012) dilakukan pengujian secara *in vitro* dengan metode Rieckmann dengan modifikasi yang dilakukan berdasarkan jurnal oleh Andrade-Neto *et al.* (2007) dan diperoleh nilai IC_{50} sebesar 32 μM . Selain senyawa dibenzalaseton beberapa turunan dibenzalaseton juga telah dilakukan pengujian, diantaranya senyawa (1E,4E)-1,5-bis(4-metilfenil)penta-1,4-dien-3-one dan (1E,4E)-1,5-bis(4-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-one telah dilakukan sintesis dan diuji aktivitas antimalaria secara *in vitro* dengan metode *microassay* teori Reickmann dan Desjardins dengan sedikit modifikasi, dan hasilnya menunjukkan senyawa turunan dibenzalaseton dengan gugus metil dan metoksi memiliki aktivitas yang terbaik dimana nilai IC_{50} yang dilaporkan secara berurutan yaitu 1,64 μM dan 1,764 μM (Dohutia *et al.*, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Dohutia *et al.* (2017) senyawa dibenzalaseton disintesis melalui reaksi kondensasi aldol yang melibatkan antara benzaldehid dengan aseton pada perbandingan 2:1 dan menggunakan katalis basa yaitu NaOH. Sintesis dibenzalaseton yang dilakukan oleh Chauhan *et al.* (2018) senyawa dibenzalaseton disintesis dengan menggunakan reaksi kondensasi aldol antara aseton dengan benzaldehid dalam etanol dengan kondisi basa, menggunakan larutan natrium hidroksida pada suhu kamar dimana hasil rendemen yang diperoleh lebih dari 85%. Pada penelitian yang terdahulu oleh Kurnianingtyas (2019) dibenzalaseton telah dilakukan sintesis dengan mereaksikan benzaldehid sebanyak 4 mmol dengan aseton sebanyak 2 mmol dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dalam kondisi basa dengan katalis NaOH, dimana diperoleh hasil rendemen sebelum rekristalisasinya yaitu 90,45% dan setelah rekristalisasinya 51,99%.

Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Dasmasele (2021) senyawa dibenzalaseton disintesis dengan mereaksikan sebanyak 2 mmol benzaldehid dengan aseton sebanyak 1 mmol dengan menggunakan pengadukan pada suhu ruang selama 2 jam dan diperoleh rendemen sebesar 91,88% sebelum rekristalisasi sedangkan setelah rekristalisasi diperoleh hasil sebesar 67,29%. Senyawa turunan dibenzalaseton seperti 4,4'-dihidroksidibenzalaseton yang pernah disintesis oleh Dasmasele (2021) dilakukan dengan cara mereaksikan 4 mmol 4-hidroksibenzaldehid dengan aseton sebanyak 2 mmol dengan menggunakan pengadukan pada suhu ruang selama 2 jam dan diperoleh rendemen sebesar 33,59% sebelum rekristalisasi sedangkan setelah rekristalisasi diperoleh hasil sebesar 24,51%. Adapun turunan dibenzalaseton seperti (1E,4E)-1,5-bis-(4-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on dan (1E,4E)-1,5-bis-(4-metilfenil)-penta-1,4-dien-3-on disintesis dengan menggunakan reaksi kondensasi aldol antara aseton dengan 4-metoksibenzaldehid dan 4-metilbenzalaldehid dalam etanol 99% dalam kondisi basa menggunakan katalis larutan natrium hidroksida 10% pada suhu kamar dimana hasil yang diperoleh secara berurutan sekitar 87% dan 83% yang kemudian dilakukan rekristalisasi dengan menggunakan etil asetat. Kedua senyawa tersebut diuji aktivitas antimalarianya secara *in vitro* dengan metode *microassay* teori Reickmann dan Desjardins dengan sedikit modifikasi, dan diperoleh nilai IC₅₀ yang dilaporkan secara berurutan yaitu 1,64 μM dan 1,764 μM (Dohutia *et al.*, 2017).

Penelitian kali ini terkait sintesis senyawa turunan dibenzalaseton yaitu 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton atau yang juga dikenal sebagai diveratralaseton. Dimana senyawa tersebut dapat diperoleh dengan mereaksikan 3,4-dimetoksibenzaldehid dengan aseton dalam suasana basa. Struktur senyawa yang akan disintesis dapat dilihat pada **Gambar 1.1**.



Gambar 1.1 Struktur senyawa (a) dibenzalaseton (b) turunan dibenzalaseton

Keterangan: R = -OCH₃

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana pengaruh gugus metoksi yang bertambah terhadap aktivitas antimalarianya. Pada pengujian antimalaria yang dilakukan pada sintesis senyawa 4,4'-dimetoksidibenzalaseton didapatkan aktivitas yang cukup baik dan diduga bahwa dengan adanya gugus penyumbang elektron yaitu gugus metoksi pada posisi *para* dan *meta* dapat meningkatkan aktivitasnya sebagai antimalaria. Gugus metoksi sebagai gugus pendonor elektron dapat meningkatkan penghambatan pembentukan β -hematin yang juga dapat menekan enzim hemepolimerase yang berperan penting dalam pembentukan heme toksin menjadi hemozoin pada parasit *Plasmodium* (Charris *et. al.*, 2005).

Pengujian aktivitas antimalaria akan dilakukan dengan metode mikroskopis pewarnaan Giemsa yang menggunakan klorokuin sebagai kontrol positif. Klorokuin dipilih sebagai kontrol positif karena klorokuin merupakan salah satu pengobatan yang paling banyak digunakan dalam mengatasi malaria, khususnya *Plasmodium falciparum*. Dalam penelitian sebelumnya pada turunan kurkumin senyawa klorokuin masih digunakan sebagai kontrol positif yang juga diduga memiliki peran yang mirip dalam penghambatan pembentukan β -hematin dengan menghambat *Ferriprotoporphyrin IX* (Abu-Lafi *et. al.*, 2019). Metode mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa ini sendiri dipilih sebab pewarna atau *stain* Giemsa ini diklaim sebagai suatu *gold standart* serta yang paling umum digunakan untuk

pengamatan sebab sifatnya cenderung stabil dalam penyimpanan serta hasil yang diberikan dapat menunjukkan kualitas pewarnaan yang konstan (WHO, 2016).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan 3,4-dimetoksibenzaldehid dengan aseton pada kondisi optimum serta berapa persentase rendemen yang diperoleh dari hasil sintesis?
2. Apakah senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton mempunyai aktivitas sebagai antimalaria pada uji aktivitas antimalaria metode mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa ditinjau dari nilai IC_{50} ?
3. Bagaimana aktivitas antimalaria senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton dibandingkan dengan senyawa dibenzalaseton ditinjau dari nilai IC_{50} ?
4. Bagaimana aktivitas antimalaria dari senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton dibandingkan dengan klorokuin ditinjau dari nilai IC_{50} ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan kondisi optimum pada sintesis senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton serta persentase rendemen dari hasil sintesis senyawa.
2. Menentukan aktivitas antimalaria dari senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton dengan uji aktivitas antimalaria metode mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa serta mengetahui nilai IC_{50} .
3. Membandingkan aktivitas antimalaria pada senyawa dibenzalaseton dengan 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton ditinjau dari nilai IC_{50} .

4. Membandingkan aktivitas antimalaria pada senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton dengan klorokuin ditinjau dari nilai IC_{50} .

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan 3,4-dimetoksibenzaldehid dengan aseton.
2. Senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton memiliki aktivitas antimalaria dengan uji aktivitas antimalaria metode mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa dan memberikan nilai IC_{50} yang kecil.
3. Senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton memiliki aktivitas antimalaria yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa dibenzalaseton ditinjau dari nilai IC_{50} .

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian yang dilakukan adalah memberikan informasi yang dapat berguna dalam bidang penelitian sintesis senyawa selanjutnya terkait sintesis senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton serta aktivitas senyawa 3,3',4,4'-tetrametoksidibenzalaseton sebagai antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum*.