

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Legionnaires' disease adalah penyakit menular yang belum banyak dikenal di banyak negara. Meskipun begitu, *Legionnaires' disease* telah melanda di beberapa negara, antara lain Eropa. Tingkat kasus penyakit Legiuner pada tahun 2019 di EU/EEA sekitar 2,2 kasus per 100.000 orang, dengan tingkat tertinggi dilaporkan di Slovenia (9,4 kasus per 100.000 individu) (Iliadi *et al.*, 2022). Kasus ini kebanyakan terjadi pada orang tua yang mana khususnya pada pasien laki-laki berusia diatas 50 tahun, sedangkan pada anak-anak kasus ini jarang terjadi (Phin *et al.*, 2014).

Pengobatan pada *Legionnaires' disease* biasanya menggunakan obat-obat antibiotik seperti Azithromycin dan Levofloxacin, merupakan obat yang paling efektif untuk *Legionnaires' disease*. Dosis antibiotik ini biasanya 500 mg per hari dengan lama penggunaan obat selama 3-5 hari dan dengan dosis 750 mg per hari dengan lama penggunaan obat selama 5-10 hari (Cunha, Burillo and Bouza, 2016). Namun permasalahan dalam pengobatan dengan antibiotik adalah dapat terjadi resistensi. Hal tersebut dapat mengurangi fungsi obat sebagai antibakteri dan juga dapat membuat obat tersebut tidak efektif lagi. Oleh karena itu, penelitian dalam pengembangan obat antibiotik terus berkembang dengan target-target yang baru.

Bakteri Gram negatif *Legionella pneumophila* merupakan agen penyebab *Legionnaires' disease* yang tergolong parah. Bakteri ini memiliki protein *macrophage infectivity potentiator* (MIP), yaitu suatu faktor virulensi utama. MIP adalah lipoprotein homodimerik yang terletak

dipermukaan bakteri untuk pembentukan infeksi intraseluler (Rasch *et al.*, 2015).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rasch *et al.*, (2015), terdapat 2 ligan yang mampu menghambat MIP berasal dari hasil sintesis N(karboksimetil)sikloheksimida adalah 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6 dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R) -1-hidroksitrisiklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-3-il) asetamida dan 3-etiladamantana-1-[yl]asetamida tersubstitusi. Senyawa 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6 dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R) -1-hidroksitrisiklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-3-il) asetamida membatasi replikasi bakteri makrofag tanpa terjadi efek samping seperti sitotoksik.

Pada penelitian ini akan dipelajari interaksi kompleks dari 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6 dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R) -1-hidroksitrisiklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-3-il) asetamida dengan MIP. Pada penelitian ini, MIP berperan sebagai reseptor dan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6 dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R) -1-hidroksitrisiklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-3-il) asetamida berperan sebagai sebagai ligan. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk melihat pengikatan ligan baru yang mempunyai afinitas dan selektivitas yang tinggi terhadap protein MIP. Ligan baru yang selektif terhadap MIP akan menghambat fungsi MIP. Protein MIP dengan FKBP12 memiliki kemiripan secara struktural, sehingga hal ini akan menjadi masalah terhadap selektivitasnya. FKBP12 adalah salah satu dari famili protein pengikat FK506 (FKBP). FKBP12 mengikat FK506 dan Rapamycin dan akan menimbulkan efek immunosupresif (Ceymann *et al.*, 2008; Tong and Jiang, 2015).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana fleksibilitas dari interaksi kompleks ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*, 3*S*, 5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*, 5*S*, 7*R*)-1-hidroksitrisiklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-3-il) asetamida dengan MIP?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui fleksibilitas dari interaksi kompleks ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*, 3*S*, 5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*, 5*S*, 7*R*)-1-hidroksitrisiklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-3-il) asetamida dengan MIP.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk dapat mengetahui karakteristik suatu ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*, 3*S*, 5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*, 5*S*, 7*R*)-1-hidroksitrisiklo [3.3.1.1^{3,7}] dekan-3-il) asetamida dengan MIP.