

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit malaria adalah penyakit yang disebabkan akibat gigitan/tusukan nyamuk. Penyakit jenis ini sangat berbahaya dan dapat menyerang korban setiap tahunnya mencapai 300-600 juta orang. Penyakit malaria juga dapat menyerang korban hingga menyebabkan kematian setiap tahun mencapai 1,5-2,7 juta jiwa, kebanyakan diantaranya adalah anak-anak dan wanita hamil. Hal ini disebabkan karena peningkatan resistensi terhadap obat-obatan antimalaria (Noor, *et al.*, 2016). Selain itu, penyakit malaria merupakan penyakit parasit yang hidup didaerah beriklim tropis, sehingga menimbulkan resiko penyakit malaria bagi wisatawan dan imigran (Vicente, *et al.*, 2008). Sementara vaksin melawan malaria terus menjadi sukar dipahami. Terdapat empat spesies *Plasmodium* yang bertanggung jawab atas penyakit pada manusia diantaranya adalah *P. Falciparum*, *P. Malaria*, *P. Ovale* dan *P. Vivax*. Berdasarkan jumlah spesies *Plasmodium* tersebut, *P. Falciparum* dapat menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai malaria serebral, yang bertanggung jawab untuk sebagian besar kematian (Opsenica & Solaja, 2009).

Penanganan kasus terhadap penyakit malaria di Indonesia seperti menggunakan obat-obatan, baik yang berasal dari bahan alami maupun dari bahan sintesis terus dilakukan. Obat antimalaria yang ideal adalah obat yang efektif terhadap penyembuhan dan dapat menghambat pertumbuhan penyakit malaria pada tubuh manusia, efek sampingnya ringan dan toksisitas

rendah. Obat antimalaria dikelompokkan berdasarkan rumus kimia dan efek atau cara kerja obat pada stadium parasit. Selain itu, terdapat pula beberapa obat yang kini banyak beredar di masyarakat untuk menangani penyakit malaria diantaranya klorokuin, arthemeter, dan mefloquine. Namun, sama halnya dengan mekanisme obat lainnya beberapa obat yang paling sering digunakan di atas mengalami resistensi yang berkembang sangat cepat sehingga diperlukan sintesis obat antimalaria yang lebih efektif. Salah satu sintesis obat malaria yang mulai dikembangkan adalah senyawa turunan quinoxalin (benzopirazin) yang telah diuji aktivitas biologisnya secara eksperimen (Vicente, *et al.*, 2008).

Senyawa turunan benzopirazin atau quinoxalin yang telah diuji aktifitas biologisnya oleh (Vicente, *et al.*, 2008) adalah senyawa 3-fenilquinoxalin1,4-di-N-oksida dengan menggunakan strain *P. Falciparum* K1 untuk mendapatkan nilai *Half Maximal Inhibitory Concentration* (IC50) atau ukuran efektivitas penghambatan suatu senyawa dalam fungsi biologisnya. Hasil uji secara eksperimen yang dilakukan terhadap senyawa turunan 3-fenilquinoxalin1,4-di-N-oksida memiliki keefektifan yang bagus sebagai antimalaria yang ditunjukkan dengan nilai IC50 yang mendekati nilai aktivitas biologis. Namun dari sintesis antimalaria tersebut lambat laun akan menimbulkan khasiat antimalaria yang cukup baik digunakan untuk penghambatan penyakit malaria.

Kemampuan parasit untuk terus hidup dalam tubuh manusia semakin berkembang biak dan menimbulkan gejala penyakit meskipun telah diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis standar maupun dosis yang lebih tinggi yang masih dapat ditolerir oleh pemakai obat. Oleh sebab itu, senyawa benzopirazin ini perlu dikembangkan lebih lanjut untuk mengatasi masalah seperti resistensi yang nantinya akan timbul sekaligus untuk menghasilkan desain senyawa turunan benzopirazin yang memiliki nilai aktivitas biologis yang baik.

Perkembangan kimia komputasi dalam desain senyawa obat baru merupakan jalur alternatif yang efektif dan efisien dibandingkan melalui jalur eksperimen (Rakhman, *et al.*, 2018). Salah satu metode kimia komputasi yang populer dalam desain obat adalah Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA), dengan metode ini, suatu struktur senyawa obat baru dapat dikembangkan dengan aktivitas baru yang dapat diprediksi melalui perhitungan secara komputasi (Asmara, *et al.*, 2015). Metode HKSA cukup terbukti dengan baik sebagai sarana secara perhitungan komputasi untuk memprediksi struktur senyawa obat baru dengan aktivitas baru berdasarkan struktur dasar yang telah diketahui aktivitasnya secara eksperimen (Almi, *et al.*, 2014).

Analisis hubungan antara struktur dan aktivitas sangat ditentukan oleh metode mekanika kuantum yang dipakai di dalam optimisasi struktur. Metode semi empiris sangat cocok untuk diaplikasikan sistem molekul dengan atom banyak, sedangkan metode mekanika kuantum pada tingkat HF (*Hartree-Fock*), *DFT (Density Functional Theory)* dan MP2 (*Möller- Plesset*) memerlukan waktu perhitungan lebih lama (Armunanto & Sudiono, 2004). Metode semi empiris *Austin Methods versi 1 (AM1)* yang memiliki tingkat ketelitiannya cukup tinggi dan waktu perhitungannya relatif cepat (Asmara, *et al.*, 2015). Sehingga penggunaan metode semi empiris AM1 dapat digunakan karena ketelitiannya cukup tinggi dan perhitungan relatif cepat pada optimisasi suatu molekul senyawa dalam penentuannya melalui simulasi komputasi.

Penelitian tentang kajian *Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)* sebagai antimalaria telah banyak dilakukan oleh para peneliti sebelumnya, perhitungan HKSA memerlukan parameter untuk menentukan nilai aktivitas biologis suatu senyawa, seperti pada penelitian (Armunanto, *et al.*, 2004), parameter yang umum digunakan untuk menghitung nilai aktivitas biologis dari antimalaria adalah parameter muatan atom dan momen dipole. Begitu juga pada penelitian (Almi, *et al.*, 2014) yang menggunakan

momen dipol, energi LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) dan energi HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) dan muatan bersih atom. Adapun pada penelitian (Noor, *et al.*, 2016) metode yang digunakan ialah metode HKSA dan struktur senyawa sintesis yang digunakan yaitu senyawa quinoxalin yang kemudian dimodifikasi dengan mensubstitusi 12 senyawa/gugus pendonor elektron pada struktur dasar senyawa quinoxalin atau benzopirazin.

Deskriptor struktur elektronik dan hidrofobik yang didapat melalui perhitungan menggunakan metode semi empiris dan HKSA, dalam program *Hyperchem versi 8.0.10*. yang selanjutnya, digunakan untuk menghasilkan persamaan HKSA melalui analisis regresi multilinear menggunakan program *SPSS versi 22*. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan model persamaan HKSA pada senyawa turunan benzopirazin dari hubungan antara deskriptor dan aktivitas antimalaria sehingga dapat menghasilkan usulan senyawa turunan benzopirazin dengan aktivitas melawan antimalaria yang lebih baik dari senyawa–senyawa yang telah diteliti.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, Telah dilakukan penelitian dengan judul **Kajian Senyawa Turunan Benzopirazin Sebagai Antimalaria Menggunakan Metode Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dan Regresi Multilinear.**

B. Identifikasi Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka peneliti mengidentifikasi beberapa masalah, yaitu:

1. Kajian dan pemodelan senyawa turunan benzopirazin yang dapat digunakan untuk mendesain (prasintesis) senyawa obat antimalaria melalui pendekatan secara komputasi.

2. Penentuan deskriptor melalui perhitungan secara komputasi untuk mendapatkan persamaan HKSA dalam memprediksi aktivitas senyawa turunan benzopirazin sebagai obat antimalaria.

C. Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Senyawa turunan benzopirazin yang digunakan adalah 6 senyawa turunan yang terdiri atas gugus substitusi pendonor elektron, yaitu -Br, -COOH, -NH₂, -NH₃, -OH dan C₆H₅.
2. Penentuan deskriptor senyawa turunan benzopirazin menggunakan metode semi empiris AM1 dan metode HKSA menggunakan program *Hyperchem versi 8.0.10*.
3. Penentuan model persamaan HKSA untuk memprediksi senyawa obat antimalaria dilakukan melalui analisis statistik regresi multilinear menggunakan program *SPSS versi 22*.

D. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian batasan masalah maka, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pemodelan struktur molekul senyawa turunan benzopirazin menggunakan metode semi empiris AM1?
2. Bagaimana hubungan antara deskriptor dengan aktivitas antimalaria senyawa turunan benzopirazin menggunakan metode semi empiris AM1 dan HKSA?

3. Bagaimana penentuan model persamaan terbaik HKSA melalui analisis regresi multilinear pada senyawa turunan benzopirazin dalam memprediksi aktivitas antimalaria menggunakan program *SPSS 22*. Secara komputasi?

E. Tujuan Penelitian

Penelitian dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pemodelan struktur molekul senyawa turunan benzopirazin menggunakan metode semi empiris AM1.
2. Untuk mengetahui hubungan antara deskriptor dengan aktivitas antimalaria senyawa turunan benzopirazin menggunakan metode semi empiris AM1 dan HKSA.
3. Untuk menentukan model persamaan terbaik HKSA melalui analisis regresi multilinear pada senyawa turunan benzopirazin dalam memprediksi aktivitas antimalaria menggunakan program *SPSS 22*. Secara komputasi.

F. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan agar mampu memberikan manfaat kepada:

1. Peneliti, untuk dapat menembah wawasan pengetahuan yang didapat selama proses dibangku perkuliahan.
2. Bidang pendidikan, sebagai panduan praktikum pada mata kuliah kimia komputasi untuk pemodelan struktur molekul dan memprediksi aktivitas senyawa obat antimalaria menggunakan metode HKSA dan regresi multilinear untuk senyawa turunan benzopirazin pada penelitian mendatang.
3. Masyarakat, sebagai data atau informasi tentang prediksi aktivitas senyawa obat antimalaria menggunakan metode HKSA dan program *SPSS 22*. Secara kimia komputasi.

