

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Malaria merupakan penyakit yang umum terjadi di daerah tropis dan subtropics dan merupakan penyakit yang mengancam jiwa. Pada tahun 2019, terdapat 229 juta kasus malaria di seluruh dunia sedangkan angka kematian mencapai 409.000. Kasus malaria rentan terjadi pada anak-anak dibawah 5 tahun yaitu sebesar 67% (274.000) dari semua kematian di seluruh dunia pada tahun 2019, sedangkan kasus terbesar penyakit malaria terjadi di Afrika dengan 94% kasus penyakit dan kematian yang diakibatkan oleh penyakit malaria. Indonesia sendiri merupakan salah satu Negara tropis yang menjadi peringkat negara kedua tertinggi di Asia Tenggara dengan jumlah kasus malaria tertinggi dengan daerah Papua yang memegang kasus terbesar yaitu 216.380 (86%) di tahun 2019 (WHO, 2020).

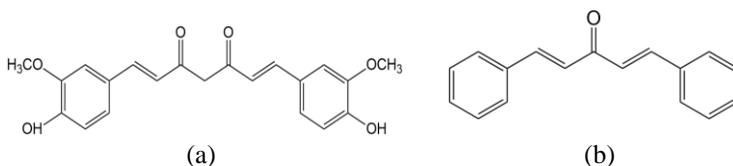
Malaria terjadi saat manusia digigit oleh nyamuk *anopheles* betina yang terinfeksi parasit plasmodium berupa sporozoit. Parasit (merozoit) tersebut akan memasuki aliran darah dimana merozoit tersebut akan menyerang dan berkembang biak di dalam eritrosit. (Mawson, 2013). Gejala awal yang akan dialami oleh penderita malaria termasuk demam, sakit kepala dan kedinginan. Untuk anak-anak yang mengidap malaria berat dapat mengalami anemia berat dan gangguan pernapasan sedangkan untuk dewasa mengalami kegagalan multi-organ hingga kematian (WHO, 2020). Parasit plasmodium yang dapat dijumpai pada kasus malaria ada beberapa yang meliputi *P. falciparum*, *P.vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* dan *P. knowlesi* (Milner, 2018).

Antimalaria yang umum digunakan berasal dari senyawa kuinolin, antifolat, artemisinin derivate dan *hydroxynaphthaquinones* (Saifi, 2013). *World Health Organization* (2020) menyatakan bahwa penggunaan antimalaria yang direkomendasikan terutama untuk malaria dari parasit *P. falciparum* yaitu terapi kombinasi artemisinin (ACTs) sebab *P. falciparum* telah terjadi resistensi terhadap pengobatan menggunakan klorokuin dan *sulfadoxine-pyrimethamine* (SP) pada tahun 1950 hingga 1950 (WHO, 2020). Tetapi, dengan perkembangan zaman saat ini, masalah mengenai penyembuhan penyakit malaria meningkat yaitu terdapat kenaikan kasus terjadinya resistensi terhadap antimalaria artemisinin dan ACTs sehingga mengakibatkan kegagalan dalam terapi, hal ini mendorong para peneliti untuk segera menemukan obat antimalaria alternatif atau strategi untuk mengatasi permasalahan tersebut (Andromeda *et al.*, 2020).

Obat tradisional dipercaya mempunyai banyak khasiat termasuk antimalaria. Salah satu obat tradisional dari tanaman yang memiliki aktivitas antimalaria yaitu kurkumin, sumber utama polifenol dari *Curcuma longa*. Kurkumin memiliki efek antimalaria dengan cara meningkatkan ROS (*reactive oxygen species*) yang akan mengakibatkan terjadinya fagositosis eritrosit yang terinfeksi oleh parasit (Andromeda *et al.*, 2020). Analog monokarbonil pada kurkumin terbukti dapat melawan strain *Plasmodium falciparum* yang sensitif terhadap klorokuin dan resisten terhadap klorokuin (Manohar *et al.*, 2013).

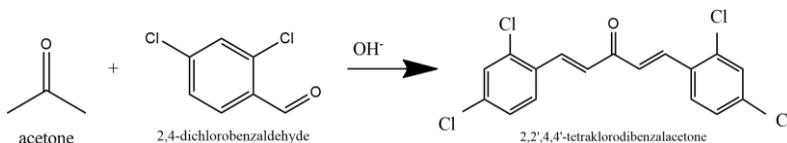
Dibenzalaseton dipercaya memiliki aktivitas antimalaria karena memiliki struktur yang sama dengan kurkumin seperti adanya gugus karbonil dan gugus metilen. Dengan adanya dibenzalaseton yang merupakan analog kurkumin diharapkan akan menghasilkan senyawa baru yang akan menjadi

pengobatan alternatif untuk penyakit malaria (Aher *et al.*, 2011). Berikut struktur kurkumin dan dibenzalaseton pada Gambar 1.1.



**Gambar 1.1** Struktur kimia (a) senyawa kurkumin dan (b) DBA

Berdasarkan permasalahan yang telah dijelaskan diatas, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dengan cara mereaksikan 2,4-diklorobenzaldehida dan aseton dalam suasana basa (katalis NaOH) lalu dilakukan pengujian aktivitas antimalaria. Reaksi yang terjadi pada sintesis tersebut dikenal sebagai reaksi *Claisen-Schmidt* dengan adanya tahap adisi dan eliminasi. Sintesis senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dilakukan dengan bantuan metode iradiasi gelombang mikro atau *Microwave Assisted Organic Synthesis* (MAOS). Hasil sintesis akan di analisa karakteristik dan sifat fisikokimia dengan menggunakan kromatografi lapis tipis, titik leleh, spektroskopi inframerah dan spektroskopi resonansi magnet inti. Reaksi sintesis senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dapat dilihat pada Gambar 1.2.



**Gambar 1.2** Reaksi sintesis senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton

Klorokuin merupakan pengobatan antimalaria yang sering digunakan untuk strain *Plasmodium falciparum*. Klorokuin mempunyai mekanisme mengikat heme dan mencegah polimerasi heme menjadi hemozoin. Selain itu gugus kloro dan amino yang berada pada klorokuin mempunyai peran pada pembentukan kompleksitas klorokuin dengan

senyawa heme toksik sehingga terjadinya penghambatan pembentukan Kristal hemozoin (Aguiar *et al.*, 2018). Selain itu klorokuin membentuk kompleks dengan DNA melalui dua jalur yaitu gugus amin alifatik tersier rantai samping yang terprotonasi membentuk ikatan ion dengan gugus fosfat double heliks DNA yang bermuatan negative dan pada gugus 7-Cl dapat membentuk ikatan elektrostatik dengan gugus 2-amino guanine yang bersifat khas (Siswandono, 2016). Franco *et al.* (2012) pada penelitiannya menyatakan bahwa dibenzalaseton mempunyai IC<sub>50</sub> sebesar 32  $\mu$ M pada *Plasmodium falciparum* dengan pengujian menggunakan metode *in vitro*. Diharapkan hasil senyawa sintesis 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton yang mempunyai substituen Cl yang sama seperti klorokuin dapat memiliki aktivitas antimalaria.

Metode pengujian aktivitas antimalaria secara *in vitro* yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan metode mikroskopis pewarnaan GIEMSA yang merupakan “gold standar” dari acuan *World Health Organization* sebab harga yang lebih murah dan lebih akurat karena dapat mengukur parasit (WHO, 2016). Pada uji ini akan menggunakan *Plasmodium falciparum* strain 3D7, sedangkan untuk kontrol positif akan menggunakan klorokuin dan untuk kontrol negatif akan menggunakan DMSO 1% (dimetil sulfoksida). Pengujian aktivitas antimalaria akan dilakukan dengan cara melakukan kultur parasit yang diberi pewarnaan GIEMSA 20%, lalu menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi setiap 1000 eritrosit normal di bawah mikroskop untuk menentukan % pertumbuhan dan % penghambatan, persen penghambatan yang didapatkan akan digunakan untuk mengetahui nilai IC<sub>50</sub>.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan 2,4-diklorobenzaldehida dan aseton dengan bantuan iradiasi gelombang mikro?
2. Apakah senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton memiliki aktivitas antimalaria dengan metode uji mikroskopis pewarnaan *GIEMSA*?
3. Bagaimana aktivitas antimalaria senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dibandingkan dengan dibenzalaseton ditinjau dari  $IC_{50}$ ?
4. Bagaimana aktivitas antimalaria senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dibandingkan dengan klorokuin ditinjau dari nilai  $IC_{50}$ ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Melakukan sintesis senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dengan mereaksikan 2,4-diklorobenzaldehida dan aseton dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
2. Melakukan uji aktivitas antimalaria dari senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dengan metode uji mikroskopis pewarnaan *GIEMSA*.
3. Membandingkan aktivitas antimalaria antara senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dengan dibenzalaseton ditinjau dari nilai  $IC_{50}$ .

4. Membandingkan aktivitas antimalaria antara senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dengan klorokuin ditinjau dari nilai IC<sub>50</sub>

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Berdasarkan konsep penelitian di atas, maka dapat dirumuskan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan 2,4-diklorobenzaldehida dan aseton dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
2. Senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton memiliki aktivitas antimalaria dengan metode uji mikroskopis pewarnaan GIEMSA.
3. Senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton mempunyai aktivitas antimalaria yang lebih lemah dibandingkan dengan dibenzalaseton.
4. Senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton mempunyai aktivitas antimalaria yang lebih lemah dibandingkan dengan klorokuin.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai sintesis senyawa 2,2',4,4'-tetraklorodibenzalaseton dan pengujian aktivitas antimalaria sehingga dapat digunakan untuk pengembangan penelitian ilmu farmasi lebih lanjut.