

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Banyak senyawa heterosiklik dengan aktivitas tertentu digunakan dalam pengobatan penyakit-penyakit menular. Penggunaan senyawa tersebut dalam pengobatan berkaitan dengan toksisitas terhadap berbagai patogen. Senyawa heterosiklik yang telah banyak dieksplorasi untuk pengembangan molekul obat dalam farmasi adalah pirazolin (Sharma, 2014). Pirazolin adalah turunan dihidropirazol yang merupakan senyawa golongan azol dengan struktur heterosiklik-5 yang mengandung 2 atom nitrogen (Bhoyar dkk., 2011). Pirazolin diketahui mempunyai bioaktivitas seperti antiinflamasi, antimikroba, antibakteri, antidiabetes, dan antipiretik (Mangeron, 2006 dalam Dahliarti dkk., 2014).

Setiap senyawa turunan pirazolin memiliki aktivitas biologis tertentu sesuai jenis substituen yang terdapat di dalamnya. Turunan pirazolin yang potensial sebagai anti amuba diantaranya adalah analog Pirazolin dari thiosemicarbazon. Abid dan Azam (2005) telah melaporkan bahwa senyawa analog Pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon memiliki nilai aktivitas anti amuba yang lebih baik daripada *metronidazole* yang merupakan obat yang umumnya digunakan untuk mengobati penyakit amubiasis.

Amubiasis merupakan suatu infeksi yang disebabkan oleh protozoa saluran cerna, yakni *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*). Penyakit ini adalah penyebab utama ketiga kematian akibat penyakit parasit di seluruh dunia setelah malaria dan *schistosomiasis*. Menurut estimasi, sekitar 48 juta individu di seluruh dunia menderita amubiasis. Di Indonesia, prevalensi *Entamoeba histolytica* sekitar 10-18% (Widyastuti, 2011).

Proses penemuan dan pengembangan obat antibiotik baru memerlukan waktu sepuluh tahun yang meliputi tiga tahun untuk penemuan (*discovery*) dan tujuh tahun untuk pengembangan. Proses penemuan obat antibiotik baru memerlukan langkah-langkah eksperimen yang meliputi desain, sintesis, purifikasi, identifikasi dan uji aktivitas. Setiap langkah dalam penemuan obat

antibiotik baru sangat kompleks, membutuhkan biaya besar dan waktu yang lama serta kemungkinan kesalahannya besar (Damme, 2009 dalam Kilo, 2014).

Dewasa ini, aplikasi metode kimia komputasi dalam aktivitas penemuan dan pengembangan senyawa obat baru telah menjadi populer. Hal ini dikarenakan metode yang juga disebut *in silico* ini menawarkan strategi ekonomis dan upaya efektif untuk penemuan obat baru dengan memanfaatkan kemampuan komputer dalam melakukan simulasi dan kalkulasi seperti optimasi aktivitas, geometri dan reaktivitas, sebelum senyawa disintesis secara eksperimental.

Dua metode yang saling melengkapi dalam penggunaan komputer sebagai alat bantu penemuan obat adalah *ligand-based drug design (LBDD)* yaitu rancangan obat berdasarkan ligan yang sudah diketahui, dan *structure-based drug design (SBDD)* yaitu rancangan obat berdasarkan struktur target reseptor yang diketahui bertanggung jawab atas toksisitas dan aktivitas suatu senyawa di dalam tubuh. Metode *LBDD* dan *SBDD* yang lazim digunakan adalah Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA/QSAR) dan *Molecular Docking* (Pranowo, 2009)

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)* merupakan analisis pencarian keterkaitan antara aktivitas biologis dari suatu seri senyawa dengan sifat fisikokimia yang diekspresikan dengan persamaan matematis (Kuzmanovic dkk., 2008 dalam Putri dan Iqmal, 2004). Dalam kajian HKSA, sifat fisikokimia senyawa merupakan deskriptor yang memberikan gambaran mikroskopis mengenai senyawa yang bersangkutan, serta memiliki hubungan dengan aktivitas biologis dari senyawa tersebut. Deskriptor yang digunakan dalam studi HKSA diperoleh dari hasil pengukuran parameter fisikokimia seperti kerapatan, energi ionisasi, titik didih, massa molekul, momen dipol, tetapan keasaman, energi *High Occupied Molecular Orbital (HOMO)* dan *Low unoccupied Molecular Orbital (LUMO)*, dan lipofilitas. Deskriptor ini dihitung dengan metode semi empirik *Austin Model I (AM1)*. Metode AM1 dipilih karena merupakan metode perbaikan dari metode sebelumnya (Leach, 1996) yang dapat memprediksi senyawa dengan ketepatan yang lebih baik (Dewar dkk, 1985 dalam Putri dkk, 2004), serta perhitungannya

tidak memerlukan memori komputer yang besar dan waktu yang lama. Selanjutnya data hasil perhitungan deskriptor yang berpengaruh signifikan terhadap aktivitas biologi molekul obat dianalisis menggunakan metode statistik tertentu untuk menentukan persamaan HKSA. Metode statistik yang lazim digunakan dalam kajian HKSA adalah Regresi Linier Berganda atau *Multiple Linier Regression (MLR)*. Analisis statistik ini akan dihasilkan persamaan HKSA terbaik yang nantinya akan digunakan sebagai pijakan untuk merancang senyawa baru yang akan diusulkan sebagai senyawa obat dengan aktivitas yang lebih baik dari senyawa yang telah ada sebelumnya.

Di dalam tubuh, obat akan memberikan efek setelah berinteraksi atau berikatan dengan komponen organisme yang spesifik. Komponen tersebut biasanya berupa protein yang disebut *reseptor*. Interaksi obat-reseptor ini akan ditentukan oleh posisi dan orientasi ikatan obat terhadap sisi aktif reseptor. Sehingganya, senyawa baru yang diusulkan ini sebelumnya akan diuji interaksinya dengan reseptor menggunakan pendekatan *Molecular Docking*. Filosofi *molecular docking* didasarkan pada pemanfaatan informasi struktur target (reseptor) maupun sifat fisikokimia ligan (obat) untuk melakukan uji interaksi senyawa obat pada prediksi sisi aktif protein (Pranowo, 2009). Hasil studi inilah akan dilihat sejauh mana keefektifan senyawa obat baru yang diperkirakan memiliki aktivitas yang lebih baik, serta orientasi ikatan terbaik antara obat-reseptor pada sisi aktif dari reseptor itu sendiri.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, peneliti akan melakukan *In-Silico Screening* yang terdiri atas kajian hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dan *Molecular Docking* terhadap senyawa analog Pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon yang diketahui memiliki aktivitas biologi sebagai anti amuba.

1.2 Identifikasi Masalah

Hasil penelitian Abid dan Azam (2005) berupa *in-vitro screening* aktivitas anti amuba 21 seri senyawa analog Pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon menunjukkan bahwa beberapa dari turunan pirazolin ini memiliki nilai IC₅₀ anti amuba yang jauh lebih baik dibandingkan *metronidazole*

yang umum digunakan sebagai obat untuk penyakit yang disebabkan oleh *Entamoeba histolytica*. Dalam *in-silico screening* ini akan dilakukan penentuan persamaan HKSA yang akan digunakan sebagai dasar untuk mendesain senyawa analog Pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon baru yang memiliki aktivitas anti amuba yang lebih baik dari seri senyawa yang sudah ada. Kemudian akan dilakukan studi *molecular docking* terhadap senyawa baru ini untuk mempelajari interaksinya dengan sisi aktif dari enzim *Entamoeba histolytica* *O*-Acetyl-*L*-Serine Sulphydrylase (*EhEHOASS*) yang memiliki peranan penting untuk keberlangsungan hidup *Entamoeba histolytica*.

1.3 Rumusan Masalah

1. Bagaimana persamaan yang menggambarkan hubungan kuantitatif antara struktur senyawa turunan pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon dengan aktivitas anti amuba-nya?
2. Deskriptor apa yang berpengaruh signifikan terhadap aktivitas anti amuba senyawa turunan pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon?
3. Senyawa baru seperti apa yang dapat didesain dan diusulkan sebagai senyawa turunan pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon dengan aktivitas anti amuba yang lebih baik?
4. Bagaimana interaksi antara senyawa baru turunan pirazolin tersubstitusi 1-*N* dari thiosemicarbazon dengan enzim *O*-Acetyl-*L*-Serine Sulphydrylase (*EhEHOASS*)?

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk:

1. Menentukan persamaan yang menggambarkan hubungan kuantitatif antara struktur senyawa turunan Pirazolin dengan aktivitas anti amuba-nya.
2. Mengetahui Deskriptor yang berpengaruh signifikan terhadap aktivitas anti amuba senyawa turunan Pirazolin.
3. Mendesain senyawa baru turunan Pirazolin yang diharapkan memiliki aktivitas anti amuba yang lebih baik.

4. Mempelajari interaksi antara senyawa baru turunan Pirazolin dengan enzim *O-Acetyl-L-Serine Sulphydrylase (EHOASS)*.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bisa memberikan manfaat berupa;

1. Menambah wawasan mengenai penerapan kajian HKSA dan *docking* molekul dalam penemuan senyawa obat anti amuba.
2. Sumber informasi tentang senyawa yang potensial untuk disintesis sebagai obat anti amuba yang lebih baik dari yang sudah ada.