

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi kronis dengan penyebab mortalitas dan morbiditas setiap tahunnya di dunia. Meningkatnya resistensi obat-obatan terhadap malaria, seperti klorokuin dan kombinasi sinergis pada sulfadoksin dan pirimetamin digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk menyerang malaria, namun efektifitas obat-obat tersebut terbatas (resisten) pada saat parasit malaria berada dalam tahap eritrositik. Pada tahun 2016, terdapat 216 juta kasus malaria diseluruh dunia, diikuti tingkat kematian sebanyak 445.000 jiwa. Menurut WHO (2017), Jumlah keseluruhan kasus penyakit malaria yang terjadi pada suatu waktu tertentu di berbagai wilayah, antara lain: Afrika (90%), Asia Tenggara (7%), dan daerah Mediterania Timur (2%), dimana sebagian besar diantaranya disebabkan oleh parasit *Plasmodium falciparum*. Asia Tenggara menempati tingkat kedua dengan kasus malaria di dunia, sebesar 66% disebabkan *Plasmodium falciparum*, dan 34% disebabkan *Plasmodium vivax*. Menurut data WHO 2016 melaporkan bahwa di Indonesia terdapat 1,281 juta kasus malaria dengan tingkat kematian sebesar 2.200 jiwa, diikuti dengan persentase >50% disebabkan karena *plasmodium falciparum* (WHO, 2017).

*Plasmodium* merupakan parasit genus protista, organisme ini dikenal sebagai penyebab malaria. Semua spesies *plasmodium* yang menyebabkan malaria

pada manusia ditularkan oleh spesies nyamuk dari genus *Anopheles* (Guinovart, 2006).

Dalam konteks malaria dikenal *Multidrug Resistant* (MDR) yaitu resistensi terhadap lebih dari satu jenis obat antimalaria. Resistensi parasit *Plasmodium falciparum* terhadap obat-obatan seperti klorokuin, meflokuin, dan artemisinin merupakan masalah di daerah endemik, sehingga menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas semakin tinggi, penyebab resistensi karena adanya mutasi pada gen-gen dari *plasmodium*. Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan terjadinya resistensi antara lain: faktor operasional (dosis subterapik), faktor farmakologik dan faktor transmisi malaria (intensitas, *drug pressure* dan respon imun inang) (Olliaro *et al.*, 2001).

Di Indonesia merupakan Negara yang kaya dengan alamnya, kekayaan alam Indonesia memberi potensi dan peluang dalam pengembangan obat baru dari bahan alam, salah satunya tanaman cengkeh. Pada tanaman cengkeh mengandung senyawa yang disebut eugenol, dan belum banyak dilakukan penelitian lebih lanjut untuk aktivitasnya dalam anti malaria. Eugenol merupakan senyawa metoksi propenilfenol yang mampu bereaksi dengan senyawa lain seperti hidrogen peroksida yang merupakan agen oksidator kuat dengan membentuk cincin epoksida dan reaksi pembukaan cincin epoksida sebagai reaksi lanjutan, sehingga dapat dijadikan sebagai senyawa yang memiliki aktivitas dalam bidang kesehatan. Dalam penelitian sebelumnya, bahwa aquaporin (PfAQP) merupakan membran protein yang selektif dan efisien dalam memfasilitasi saluran air (ortodoks aquaporin) atau molekul bermuatan kecil (aquaglyceroporins) yang

melintasi membran sel. Dimana suatu masalah yang sangat kompleks terdapat pada tahap perolehan nutrisi dan pembuangan sisa produk, sementara pada waktu yang bersamaan terjadi perkembangbiakan dan pembelahan dalam sel, yang merupakan tempat untuk hemeoglobin. Dalam upaya memperoleh saluran aquaglyceroporin pada plasmodium untuk kemoterapi yaitu senyawa 1-aminopropan-2-ol sebagai analog gliserol. Dikembangkan dari pembukaan cincin epoksida yang memungkinkan dapat bereaksi dengan sejumlah reagen seperti amina, alkohol, dan tiol (Posner *et al.*, 1977).

Salah satu pengujian antimalaria yaitu melalui penghambatan polimerisasi hem. Obat anti malaria yang sering digunakan yaitu klorokuin. Klorokuin merupakan salah satu obat antimalaria tertua yang memiliki aktivitas penghambatan polimerisasi hem, sehingga digunakan standar dalam pengujian ini (Kublin *et al.*, 2003). Namun, pada saat ini klorokuin telah resisten terhadap plasmodium. Berbagai riset molekuler dalam beberapa tahun ini telah mengidentifikasi beberapa gen pada Plasmodium Falciparum yang berkaitan dengan resistensi terhadap klorokuin, gen *pfert* yang terletak pada kromosom 7 dari parasite malaria telah ditunjukkan berkaitan secara jelas dengan pewarisan sifat resistensi klorokuin pada uji silang genetic. Konsentrasi sitotoksik dari klorokuin pada vakuola dapat menghambat pembentukan hemozoin pada eritrosit. Sehingga diperlukan senyawa pengganti klorokuin yang lebih aktif dan efektif. Suatu senyawa dikatakan aktif dengan memiliki aktivitas polimerisasi hem jika memiliki nilai *Inhibitory Concentration* ( $IC_{50}$ ) lebih kecil dari  $IC_{50}$  klorokuin.

Dari latar belakang tersebut, maka dalam penelitian ini dilakukan sintesis senyawa 4-(2-difenilamino-3-hidroksi propil)-2-metoksi fenol dari senyawa eugenol dan *diphenylamine* sebagai senyawa anti malaria melalui penghambatan polimerisasi hem. Selain itu juga diharapkan dapat dijadikan sebagai alternatif terbaharukan dalam dunia kesehatan yang memiliki aktivitas sebagai anti malaria.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana cara sintesis senyawa 4-(3-difenilamino-2-hidroksi propil)-2-metoksi fenol dari senyawa eugenol dan *diphenylamine*?
2. Bagaimana karakterisasi senyawa 4-(3-difenilamino-2-hidroksi propil)-2-metoksi fenol menggunakan instrumen *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan *Proton Nuclear Magnetic Resonance* ( $^1\text{H-NMR}$ )?
3. Bagaimana aktivitas senyawa 4-(3-difenilamino-2-hidroksi Propil)-2-metoksi fenol sebagai antimalaria melalui penghambatan polimerisasi hem?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini antara lain:

1. Mengetahui cara sintesis senyawa 4-(3-difenilamino-2-hidroksi propil)-2-metoksi fenol dari senyawa eugenol dan *diphenylamine*
2. Mengetahui karakter dan hasil analisis *Fourier Transform InfraRed* (FTIR) dan *Proton Nuclear Magnetic Resonance* ( $^1\text{H-NMR}$ ) pada senyawa 4-(3-difenilamino-2-hidroksi propil)-2-metoksi fenol

3. Mengetahui aktivitas senyawa 4-(3-difenilamino-2-hidroksi propil)-2-metoksi fenol sebagai antimalaria melalui penghambatan polimerisasi hem.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan harapan dapat memberikan manfaat antara lain:

##### **A. Bagi Mahasiswa**

1. Memberikan pengetahuan tentang cara sintesis senyawa 4-(3-difenilamino-2-hidroksi propil)-2-metoksi fenol dari senyawa eugenol dan *diphenylamine*

##### **B. Bagi Peneliti/keilmuan**

1. Menjadikan penemuan baru senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antimalaria dan suatu alternatif terbaharukan dalam dunia kesehatan.
2. Menjadikan langkah awal untuk mengembangkan penemuan-penemuan baru dari senyawa bahan alam yang memiliki potensi dalam dunia kesehatan khususnya untuk antimalaria.