

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>SURAT PERNYATAAN</b>	<b>iii</b>
<b>MOTO</b>	<b>iv</b>
<b>PRAKATA</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xi</b>
<b>INTISARI</b>	<b>xii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
I.1 Latar Belakang	1
I.3 Manfaat Penelitian	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN PERUMUSAN HIPOTESIS</b>	<b>7</b>
II.1 Tinjauan Pustaka	7
II.1.1 Malaria	7
II.1.1 Senyawa antimalaria	8
II.1.2 Kurkumin	12
II.1.3 Sintesis senyawa analog kurkumin monoketon	14
II.1.4 Studi penambatan molekul	15
II.1.5 <i>Plasmodium falciparum</i> Lactate Dehydrogenase (PfLDH)	16
II.1.6 <i>Plasmodium falciparum</i> Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)	17
II.1.7 <i>Plasmodium falciparum</i> Ca <sup>2+</sup> ATPase (PfATP6)	17
II.1.8 Uji <i>in vitro</i> aktivitas antimalaria	18
II.1.9 Farmakokinetik	18
II.2 Perumusan Hipotesis dan Rancangan Penelitian	19
II.2.1 Perumusan hipotesis I	19
II.2.2 Perumusan hipotesis II	20
II.2.3 Perumusan hipotesis III	20
II.2.4 Rancangan penelitian	21
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>23</b>
III.1 Bahan Penelitian	23
III.1 Alat Penelitian	23
III.2 Prosedur Penelitian	23
III.3.1 Preparasi protein PfLDH, PfENR, dan PfATP6	23
III.3.2 Preparasi ligan (senyawa analog kurkumin)	24
III.3.3 Penambatan molekul senyawa analog kurkumin	25
III.3.4 Sintesis senyawa analog kurkumin monoketon	25
III.3.5 Uji aktivitas antimalaria secara <i>in vitro</i>	26

III.3.6	Analisis <i>drug-likeness</i> dan prediksi ADMET senyawa analog kurkumin	27
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>28</b>
IV.1	Protein Target Antimalaria dan Penambatan molekul	28
IV.2	Penambatan Molekul Senyawa Analog Kurkumin dengan <i>Pf</i> LDH	29
IV.3	Penambatan Molekul Senyawa Analog Kurkumin dengan <i>Pf</i> ENR	41
IV.4	Penambatan Molekul Senyawa Analog Kurkumin dengan <i>Pf</i> ATP6	53
IV.5	Senyawa Analog Kurkumin Terbaik Sebagai Kandidat Antimalaria	61
IV.6	Sintesis Senyawa Analog Kurkumin	62
IV.6.1	Sintesis (2E,6E)-2,6-bis(4-klorobenziliden)sikloheksanon (AK C)	62
IV.6.2	Sintesis (3E,5E)-3,5-bis(4-klorobenziliden)-1-metil-piperidin-4-on (AK E)	69
IV.6.3	Sintesis (3E,5E)-3,5-bis(4-klorobenziliden)-1-benzil-piperidin-4-on (AK F)	76
IV.7	Uji Aktivitas Antimalaria Senyawa Analog Kurkumin	83
IV.8	Farmakokinetik Senyawa Analog Kurkumin	86
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>93</b>
V.1.	Kesimpulan	93
V.2.	Saran	93
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>94</b>
	<b>LAMPIRAN</b>	<b>104</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Siklus hidup <i>P. falciparum</i>	7
Gambar II.2 Struktur klorokuin	9
Gambar II.3 Struktur (a) sulfadoksin dan (b) pirimetamin	10
Gambar II.4 Struktur artemisinin	11
Gambar II.5 Struktur primakuin	11
Gambar II.6 Kurkumin dalam bentuk tautomer keto-enol	12
Gambar II.7 Sintesis analog kurkumin	14
Gambar IV.1 (a) Protein <i>Pf</i> LDH dengan ligan alami CLQ (b) protein <i>Pf</i> LDH tanpa ligan alami CLQ	30
Gambar IV.2 Ligan CLQ sebelum (warna hijau) dan sesudah (warna biru) dilakukan <i>redocking</i> dengan protein <i>Pf</i> LDH	31
Gambar IV.3 Visualisasi 3D dan 2D interaksi ligan alami CLQ dengan protein <i>Pf</i> LDH	31
Gambar IV.4 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK A</b> dengan protein <i>Pf</i> LDH	33
Gambar IV.5 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK B</b> dengan protein <i>Pf</i> LDH	34
Gambar IV.6 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK C</b> dengan protein <i>Pf</i> LDH	35
Gambar IV.7 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK D</b> dengan protein <i>Pf</i> LDH	36
Gambar IV.8 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK E</b> dengan protein <i>Pf</i> LDH	37
Gambar IV.9 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK F</b> dengan protein <i>Pf</i> LDH	38
Gambar IV.10 Visualisasi 2D interaksi kurkumin dengan protein <i>Pf</i> LDH	39
Gambar IV.11 (a) Protein <i>Pf</i> ENR dengan ligan alami TLC (b) Protein <i>Pf</i> ENR tanpa ligan alami TCL	42
Gambar IV.12 Ligan TCL sebelum (warna hijau) dan sesudah (warna biru) dilakukan <i>redocking</i> dengan protein <i>Pf</i> ENR	42
Gambar IV.13 Visualisasi 3D dan 2D interaksi ligan alami TCL dengan protein <i>Pf</i> ENR	43
Gambar IV.14 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK A</b> dengan protein <i>Pf</i> ENR	44
Gambar IV.15 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK B</b> dengan protein <i>Pf</i> ENR	45
Gambar IV.16 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK C</b> dengan protein <i>Pf</i> ENR	46
Gambar IV.17 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK D</b> dengan protein <i>Pf</i> ENR	47
Gambar IV.18 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK E</b> dengan protein <i>Pf</i> ENR	48
Gambar IV.19 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK F</b> dengan protein <i>Pf</i> ENR	49
Gambar IV.20 Visualisasi 3D dan 2D interaksi kurkumin dengan protein <i>Pf</i> ENR	50
Gambar IV.21 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK A</b> dengan protein <i>Pf</i> ATP6	53
Gambar IV.22 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK B</b> dengan protein <i>Pf</i> ATP6	54
Gambar IV.23 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK C</b> dengan protein <i>Pf</i> ATP6	55
Gambar IV.24 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK D</b> dengan protein <i>Pf</i> ATP6	56
Gambar IV.25 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK E</b> dengan protein <i>Pf</i> ATP6	57
Gambar IV.26 Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa <b>AK F</b> dengan protein <i>Pf</i> ATP6	58
Gambar IV.27 Visualisasi 3D dan 2D interaksi kurkumin dengan protein <i>Pf</i> ATP6	59
Gambar IV.28 Hasil KLT senyawa <b>AK C</b>	63
Gambar IV.29 Spektra FTIR senyawa <b>AK C</b>	64
Gambar IV.30 Spektra massa senyawa <b>AK C</b>	65
Gambar IV.31 Pola fragmentasi senyawa <b>AK C</b>	65
Gambar IV.32 Spektra <sup>1</sup> H-NMR senyawa <b>AK C</b>	66
Gambar IV.33 Spektra <sup>13</sup> C-NMR senyawa <b>AK C</b>	68
Gambar IV.34 Mekanisme reaksi senyawa <b>AK C</b>	69
Gambar IV.35 Hasil KLT senyawa <b>AK E</b>	70
Gambar IV.36 Spektra FTIR senyawa <b>AK E</b>	71
Gambar IV.37 Spektra massa senyawa <b>AK E</b>	72

Gambar IV.38 Pola fragmentasi senyawa <b>AK E</b>	72
Gambar IV.39 Spektra $^1\text{H}$ -NMR senyawa <b>AK E</b>	73
Gambar IV.40 Spektra $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa <b>AK E</b>	74
Gambar IV.41 Mekanisme reaksi senyawa <b>AK E</b>	76
Gambar IV.42 Hasil KLT senyawa <b>AK F</b>	77
Gambar IV.43 Spektra FTIR senyawa <b>AK F</b>	77
Gambar IV.44 Spektra massa senyawa <b>AK F</b>	78
Gambar IV.45 Pola fragmentasi senyawa <b>AK F</b>	79
Gambar IV.46 Spektra $^1\text{H}$ -NMR senyawa <b>AK F</b>	80
Gambar IV.47 Spektra $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa <b>AK F</b>	82
Gambar IV.48 Mekanisme reaksi senyawa <b>AK F</b>	83

## DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Sintesis analog kurkumin dengan variasi turunan benzaldehida	15
Tabel III.1 Nama IUPAC dan struktur geometri senyawa <b>AK A-F</b>	24
Tabel IV.1 Struktur geometri senyawa <b>AK A-F</b> hasil optimasi	28
Tabel IV.2 Data interaksi dan nilai afinitas ikatan hasil penambatan molekul senyawa analog kurkumin dengan protein <i>PfLDH</i>	40
Tabel IV.3 Data interaksi dan nilai afinitas ikatan hasil penambatan molekul senyawa analog kurkumin dengan protein <i>PfENR</i>	51
Tabel IV.4 Data interaksi dan nilai afinitas ikatan hasil penambatan molekul senyawa analog kurkumin dengan protein <i>PfATP6</i>	60
Tabel IV.5 Data interaksi senyawa analog kurkumin dengan residu asam amino spesifik dan nilai afinitas ikatan terhadap protein <i>PfLDH</i>	61
Tabel IV.6 Data interaksi senyawa analog kurkumin dengan residu asam amino spesifik dan nilai afinitas ikatan terhadap protein <i>PfENR</i>	62
Tabel IV.7 Data interaksi senyawa analog kurkumin dengan residu asam amino spesifik dan nilai afinitas ikatan terhadap protein <i>PfATP6</i>	62
Tabel IV.8 Hasil analisis spektra FTIR senyawa <b>AK C</b>	64
Tabel IV.9 Interpretasi data <sup>1</sup> H-NMR senyawa <b>AK C</b>	67
Tabel IV.10 Interpretasi data <sup>13</sup> C-NMR senyawa <b>AK C</b>	68
Tabel IV.11 Hasil analisis spektra FTIR senyawa <b>AK E</b>	71
Tabel IV.12 Interpretasi data <sup>1</sup> H-NMR senyawa <b>AK E</b>	73
Tabel IV.13 Interpretasi data <sup>13</sup> C-NMR senyawa <b>AK E</b>	75
Tabel IV.14 Hasil analisis spektra FTIR senyawa <b>AK F</b>	78
Tabel IV.15 Interpretasi data <sup>1</sup> H-NMR senyawa <b>AK F</b>	81
Tabel IV.16 Interpretasi data <sup>13</sup> C-NMR senyawa <b>AK F</b>	82
Tabel IV.17 Data penghambatan senyawa analog kurkumin hasil sintesis terhadap <i>P. falciparum strain FCR3</i> dan 3D7	84
Tabel IV.18 Aktivitas antimalaria senyawa analog kurkumin hasil sintesis terhadap <i>P. falciparum strain FCR3</i> dan 3D7	85
Tabel IV.19 Nilai indeks resistensi senyawa analog kurkumin	86
Tabel IV.20 Hasil analisis <i>drug-likeness</i> senyawa analog kurkumin berdasarkan aturan Lipinski	87
Tabel IV.21 Hasil prediksi ADMET senyawa analog kurkumin	88

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Tabel RMSD hasil <i>redocking</i> ligan alami	104
Lampiran 2 Hasil optimasi senyawa analog kurkumin	107
Lampiran 3 Perhitungan rendemen senyawa hasil sintesis	109
Lampiran 4 Hasil TLC <i>scanner</i> senyawa analog kurkumin	112
Lampiran 5 Perhitungan uji antimalaria <i>P. falciparum</i> strain FCR3	115
Lampiran 6 Perhitungan uji antimalaria <i>P. falciparum</i> strain 3D7	118
Lampiran 7 Perhitungan IC <sub>50</sub> dengan analisis probit ( <i>P. falciparum</i> strain FCR3)	121
Lampiran 8 Perhitungan IC <sub>50</sub> dengan analisis probit ( <i>P. falciparum</i> strain 3D7)	125
Lampiran 9 Perhitungan nilai indeks resistensi	129
Lampiran 10 Dokumentasi uji aktivitas antimalaria secara <i>in vitro</i>	130