

DAFTAR ISI

TESIS	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
INTISARI	x
ABSTRACT	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Tujuan Penelitian	5
I.3 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN PERUMUSAN HIPOTESIS	7
II.1 Tinjauan Pustaka	7
II.1.1 Senyawa antimalaria	7
II.1.2 Senyawa analog kurkumin monokarbonil	11
II.1.3 Sintesis analog kurkumin berbahan dasar 2-klorobenzaldehida	13
II.1.4 Penambatan molekuler	14
II.1.5 <i>Plasmodium falciparum</i> Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)	16
II.1.6 <i>Plasmodium falciparum</i> Lactate Dehydrogenase (PfLDH)	17
II.1.7 <i>Plasmodium falciparum</i> Ca ²⁺ -ATPase (PfATP6)	19
II.1.8 Uji aktivitas antimalaria	20
II.1.9 Farmakokinetik (ADMET)	22
II.2 Perumusan Hipotesis dan Rancangan Penelitian	23
II.2.1 Perumusan hipotesis 1	23
II.2.2 Perumusan hipotesis 2	24
II.2.3 Perumusan hipotesis 3	25
II.2.4 Perumusan hipotesis 4	25
II.2.5 Rancangan penelitian	26
BAB III METODE PENELITIAN	28
III.1 Bahan	28
III.2 Alat Penelitian	28
III.3 Prosedur Penelitian	29
III.3.1 Penambatan molekuler	29
III.3.2 Sintesis senyawa analog kurkumin	31
III.3.3 Uji antimalaria <i>in vitro</i>	32
III.3.4 Prediksi profil farmakokinetik (ADMET)	33

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	34
IV.1 Penambatan Molekuler Senyawa Usulan	34
IV.1.1 Penambatan molekul senyawa usulan dengan PfENR	34
IV.1.2 Penambatan molekul senyawa usulan dengan PfLDH	43
IV.1.3 Penambatan molekul senyawa usulan dengan PfATP6	50
IV.2 Sintesis Senyawa Analog Kurkumin	56
IV.2.1 Sintesis (3 <i>E</i> ,5 <i>E</i>)-3,5- <i>bis</i> (2-klorobenzilidin)-1-benzil-4-piperidon (analog kurkumin F)	56
IV.2.2 Sintesis (2 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-2,6- <i>bis</i> (2-klorobenzilidin)sikloheksanon (analog kurkumin C)	62
IV.2.3 Sintesis (3 <i>E</i> ,5 <i>E</i>)-3,5- <i>bis</i> (2-klorobenzilidin)-4-piperidon (analog kurkumin D)	67
IV.2.4 Mekanisme reaksi pembentukan analog kurkumin F, C dan D	73
IV.3 Uji Aktivitas Antimalaria Senyawa Analog Kurkumin	75
IV.4 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik (ADMET)	77
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	82
V.1 Kesimpulan	82
V.2 Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1	Sintesis analog kurkumin monokarbonil (Yin <i>et al.</i> , 2013)	11
Gambar II.2	Kemungkinan modifikasi kurkumin menjadi analog kurkumin monokarbonil (Theppawong <i>et al.</i> , 2020)	12
Gambar II.3	Ilustrasi penambatan molekuler antara protein dan ligan	15
Gambar II.4	Biosintesis asam lemak tipe II (Tasdemir, 2006)	17
Gambar II.5	Skema metabolisme glukosa (jalur glikolisis) (Preuss <i>et al.</i> , 2012)	18
Gambar II.6	Interaksi klorokuin dengan enzim PfLDH yang divisualisasikan dalam struktur 3D (Zakaria <i>et al.</i> , 2020)	19
Gambar II.7	Interaksi kurkumin dengan protein PfATP6 yang divisualisasikan dalam struktur 3D (Ji dan Shen, 2009)	20
Gambar III.1	Struktur 3D kristal reseptor (a) PfENR (1NHG), (b) PfLDH (1CET), (c) PfATP6 (1U5N)	29
Gambar IV.1	a) konformasi triklosan sebelum (multiwarna) dan sesudah (hijau) ditambatkan dengan PfENR, b) interaksi TCL pada sisi aktif PfENR	35
Gambar IV.2	a) konformasi klorokuin sebelum (multiwarna) dan sesudah (hijau) ditambatkan dengan PfLDH, b) interaksi CLQ pada sisi aktif PfLDH	44
Gambar IV.3	Hasil uji KLT senyawa analog kurkumin F	56
Gambar IV.4	Spektrum FTIR analog kurkumin F	57
Gambar IV.5	Spektrum massa analog kurkumin F	58
Gambar IV.6	Pola fragmentasi analog kurkumin F	59
Gambar IV.7	Spektrum ¹ H-NMR analog kurkumin F	60
Gambar IV.8	Spektrum ¹³ C-NMR analog kurkumin F	61
Gambar IV.9	Hasil uji KLT analog kurkumin C	62
Gambar IV.10	Spektrum FTIR analog kurkumin C	63
Gambar IV.11	Spektrum massa analog kurkumin C	64
Gambar IV.12	Pola fragmentasi analog kurkumin C	64
Gambar IV.13	Spektrum ¹ H-NMR analog kurkumin C	65
Gambar IV.14	Spektrum ¹³ C-NMR analog kurkumin C	66
Gambar IV.15	Hasil uji KLT analog kurkumin D	67
Gambar IV.16	Spektrum FTIR analog D	68
Gambar IV.17	Spektrum massa analog kurkumin D	69
Gambar IV.18	Pola fragmentasi analog kurkumin D	70
Gambar IV.19	Spektrum ¹ H-NMR analog kurkumin D	71
Gambar IV.20	Spektrum ¹³ C-NMR analog kurkumin D	72
Gambar IV.21	Mekanisme reaksi senyawa analog kurkumin F	74
Gambar IV.22	Mekanisme reaksi senyawa analog kurkumin D	74

DAFTAR TABEL

Tabel II.1	Daftar senyawa antimalaria yang tersedia secara komersial beserta mekanisme aksinya (Kumar <i>et al.</i> , 2018; Antony dan Parija, 2016)	7
Tabel II.2	Aktivitas senyawa analog kurkumin monokarbonil hasil sintesis Aher <i>et al.</i> (2011)	13
Tabel III.1	Model struktur enam senyawa analog kurkumin	30
Tabel IV.1	Afinitas ikatan dan interaksi senyawa usulan serta penuntun terhadap residu asam amino PfENR	36
Tabel IV.2	Afinitas ikatan dan interaksi senyawa usulan serta penuntun terhadap residu asam amino PfLDH	46
Tabel IV.3	Afinitas ikatan dan interaksi senyawa usulan serta penuntun terhadap residu asam amino PfATP6	52
Tabel IV.4	Interpretasi spektrum FTIR analog kurkumin F	58
Tabel IV.5	Hasil analisis spektrum ¹ H-NMR analog kurkumin F	60
Tabel IV.6	Hasil analisis ¹³ C-NMR analog kurkumin F	61
Tabel IV.7	Interpretasi spektrum FTIR analog kurkumin C	63
Tabel IV.8	Hasil analisis spektrum ¹ H-NMR analog kurkumin C	65
Tabel IV.9	Hasil analisis ¹³ C-NMR analog kurkumin C	66
Tabel IV.10	Interpretasi spektrum FTIR analog D	69
Tabel IV.11	Hasil analisis spektrum ¹ H-NMR analog kurkumin D	71
Tabel IV.12	Hasil analisis ¹³ C-NMR analog kurkumin D	72
Tabel IV.13	Hasil uji antimalaria <i>in vitro</i> senyawa analog kurkumin	76
Tabel IV.14	Hasil prediksi sifat fisikokimia dan parameter ADMET	78

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil <i>redocking</i> PfENR	94
Lampiran 2	Hasil <i>redocking</i> PfLDH	95
Lampiran 3	Lokasi dan ukuran <i>grid box</i> yang digunakan pada setiap struktur protein	96
Lampiran 4	Perhitungan persen hasil senyawa analog kurkumin	98
Lampiran 5	Hasil TLC <i>Scanner</i>	101
Lampiran 6	Perhitungan uji antimalaria <i>P. falciparum</i> FCR3	102
Lampiran 7	Perhitungan uji antimalaria <i>P. falciparum</i> 3D7	105
Lampiran 8	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit analog kurkumin F terhadap <i>P. falciparum</i> 3D7	108
Lampiran 9	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit analog kurkumin F terhadap <i>P. falciparum</i> 3D7	109
Lampiran 10	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit analog kurkumin C terhadap <i>P. falciparum</i> FCR3	110
Lampiran 11	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit analog kurkumin C terhadap <i>P. falciparum</i> 3D7	111
Lampiran 12	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit analog kurkumin D terhadap <i>P. falciparum</i> FCR3	112
Lampiran 13	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit analog kurkumin D terhadap <i>P. falciparum</i> 3D7	113
Lampiran 14	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit kurkumin terhadap <i>P. falciparum</i> FCR3	114
Lampiran 15	Perhitungan nilai IC ₅₀ dengan analisis probit kurkumin terhadap <i>P. falciparum</i> 3D7	115