

BAB I

PENDAHULUAN

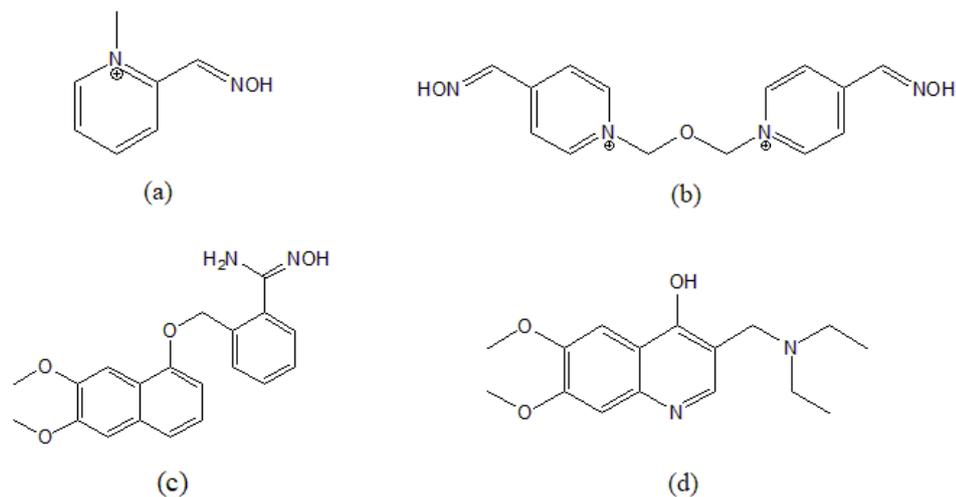
1.1 Latar Belakang

Organofosfat adalah senyawa turunan asam fosfat yang dikenal sebagai agen saraf (*nerve agent*) dan bahan aktif pestisida yang sangat beracun. Dewasa ini, paparan organofosfat banyak berasal dari penggunaan pestisida pada sektor agrikultur. Senyawa ini cukup efektif dalam membasmi hama, namun dapat berbahaya bagi manusia dan hewan non-target karena cara kerjanya yang tidak selektif. Contohnya adalah parathion, di mana *World Health Organization* mengklasifikasikannya dalam kelas Ia, pestisida sangat berbahaya, dengan *Median Lethal Dose* (LD₅₀) pada tikus betina dan jantan masing-masing mencapai 3,6 mg/kg dan 13 mg/kg (WHO, 2010; Sembel, 2015). Keracunan organofosfat pada manusia dapat menyebabkan gejala seperti peningkatan produksi saliva dan air mata, diare, tremor otot, juga gejala berat seperti kejang, koma, dan bahkan kematian (Mutia & Oktarlina, 2019; Robb & Baker, 2020). Diperkirakan 46% dari 500.000 kematian di setiap daerah pedesaan di Asia merupakan kematian akibat pestisida organofosfat (Eddleston, 2000; Eddleston & Phillips, 2004).

Gangguan kesehatan akibat keracunan senyawa organofosfat terjadi karena senyawa ini bertindak sebagai inhibitor untuk enzim asetilkolinesterase yang berperan penting dalam transmisi impuls saraf (Mitra & Maitra, 2018). Organofosfat dapat berikatan secara kovalen pada sisi aktif enzim, sehingga apabila sudah bereaksi, enzim tersebut tidak dapat menghidrolisis asetilkolin. Konsentrasi asetilkolin yang meningkat pada celah sinapsis mengakibatkan krisis kolinergik dengan gejala kram dan kelumpuhan otot (Petronilho et al., 2016). Karena itu, diperlukan antidot untuk menangani keracunan akibat paparan organofosfat yang berfungsi sebagai pemutus ikatan kovalen O—P pada sisi aktif enzim sehingga enzim dapat aktif kembali (Polat et al., 2018).

Reaktivasi enzim asetilkolinesterase memerlukan antidot berupa reaktivator nukleofilik dengan afinitas yang tinggi untuk dapat melepaskan fosforil dari sisi aktif enzim. Senyawa-senyawa yang dapat digunakan untuk menangani keracunan organofosfat, di antaranya adalah senyawa mono-oksim biskuarternar, piridinium oksim, pralidoksim, obidoksim, dan guanilhidrazon (A. Razak et al., 2020).

Senyawa golongan oksim kuarterner memiliki kemampuan yang baik untuk mengaktifasi enzim asetilkolinesterase, hanya saja senyawa dengan gugus piridin yang memiliki muatan positif yang permanen mengakibatkan molekul tersebut sulit menembus *blood-brain barrier* untuk mengaktifasi enzim yang ada di dalam sistem saraf pusat (Masson, 2011). Oksim monoisonitrosoaseton dapat menembus *blood-brain barrier*, namun karena tidak adanya muatan senyawa ini kurang efektif dalam mengaktifasi enzim. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, sampai dengan saat ini masih dikembangkan senyawa baru yang dapat digunakan sebagai reaktivator enzim asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat, seperti senyawa oksim non-kuarterner dan non-oksim (Bi et al., 2020; Wei et al., 2018).



Gambar 1.1 Contoh struktur reaktivator enzim asetilkolinesterase (a) pralidoksim, (b) obidoksim, (c) oksim non-kuarterner, dan (d) non-oksime.

Gambar 1.1 memperlihatkan struktur reaktivator enzim asetilkolinesterase, di mana (a) dan (b) adalah senyawa yang sudah digunakan untuk pengobatan keracunan organofosfat, sedangkan (c) dan (d) merupakan senyawa yang masih dikembangkan. Kombinasi struktur senyawa yang bisa disintesis untuk diuji sebagai reaktivator enzim asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat sangatlah banyak, sehingga akan sulit untuk mensintesis dan mengkarakterisasi satu persatu senyawa tersebut untuk melihat potensinya menjadi reaktivator. Selain itu, eksperimen di laboratorium dalam penentuan aktivitas senyawa reaktivator memakan waktu dan biaya yang tidak sedikit akibat banyaknya senyawa yang perlu diuji. Oleh karena itu, diperlukan cara untuk memilah calon senyawa yang paling berpotensi untuk dijadikan antidot. Salah satu metode yang

dapat digunakan untuk memilah atau merancang senyawa yang baru adalah metode QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) dan *Molecular Docking*.

Studi QSAR merupakan metode komputasi kimia yang menghubungkan fitur kimia dengan aktivitas senyawa yang secara struktural serupa sebagai model matematika yang prediktif (Roy et al., 2015). Salah satu pemanfaatan QSAR adalah metode 3D-QSAR yang dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas reaktivator enzim asetilkolinesterase. Metode ini dapat memperhitungkan struktur 3D ligan, cepat dalam memprediksi aktivitas biologis molekul senyawa baru, dan dapat digunakan pada kumpulan senyawa yang beragam (Sippl, 2010). Kemampuan 3D-QSAR untuk memprediksi reaktivitas dari suatu senyawa akan mempermudah pekerjaan para peneliti dalam mengeleminasi struktur senyawa yang kurang baik aktivitasnya dan mengurangi jumlah percobaan yang harus dilakukan di laboratorium. Walaupun studi 3D-QSAR dapat memprediksi aktivitas suatu senyawa, namun studi ini tidak bisa memberikan prediksi interaksi senyawa reaktivator yang dirancang dengan reseptornya. Oleh karena itu, studi *molecular docking* dapat digunakan untuk menunjang prediksi pemodelan QSAR, sehingga lebih meyakinkan bahwa senyawa yang didesain dapat berinteraksi dengan baik pada enzim asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat.

Studi *molecular docking* merupakan metode komputasi yang bertujuan untuk memprediksi struktur kompleks ligan-reseptor. Ligan tersebut ditambatkan pada sisi aktif reseptor dengan memperhitungkan dan mengoptimasi variabel seperti sifat hidrofobik, efek sterik, gaya elektrostatis, dan energi bebas ikatan sehingga diperoleh data mengenai konformasi ligan di dalam reseptor (Meng et al., 2011; Sethi et al., 2019). Dari studi tersebut bisa didapatkan interaksi antara ligan dan reseptor, juga konformasi ligan yang paling stabil di dalam enzim asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat. Data-data yang didapatkan pada studi *molecular docking* dapat digunakan untuk memprediksi afinitas senyawa dan potensinya sebagai antidot.

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan, maka diperlukan studi 3D-QSAR dan *molecular docking* untuk mengembangkan reaktivator enzim asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat dari golongan senyawa oksim

non-kuarterner dan non-oksim. Pada penelitian ini dilakukan pembuatan model 3D-QSAR untuk memprediksi aktivitas reaktivator yang sedang dikembangkan, desain struktur senyawa baru berdasarkan prediksi 3D-QSAR, dan studi *molecular docking* untuk mengkaji interaksi senyawa hasil desain dengan reseptor enzim asetilkolinesterase.

1.2 Rumusan Masalah

Penelitian ini dilakukan untuk menjawab pertanyaan yang dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana model persamaan 3D-QSAR untuk memprediksi aktivitas reaktivator asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat dari senyawa oksim non-kuarterner dan non-oksim?
2. Bagaimana desain struktur senyawa dan prediksi aktivitas reaktivator asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat berdasarkan studi 3D-QSAR?
3. Bagaimana interaksi reaktivator hasil desain dengan reseptor asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat berdasarkan studi *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Membuat model persamaan 3D-QSAR untuk reaktivator asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat dari senyawa oksim non-kuarterner dan non-oksim.
2. Mendesain struktur reaktivator asetilkolinesterase baru dengan prediksi aktivitas yang lebih baik dari senyawa yang telah ada berdasarkan studi 3D-QSAR.
3. Mengkaji interaksi reaktivator hasil desain dengan reseptor asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat menggunakan studi *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapatkan dari penelitian ini di antaranya:

1. Manfaat Teoritis
 - a. Memberikan kontribusi kepada peneliti untuk melakukan penelitian sejenis mengenai cara mendesain senyawa baru menggunakan pemodelan 3D-QSAR dan *molecular docking*.
 - b. Memberikan model persamaan 3D-QSAR untuk memprediksi aktivitas reaktivator asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat.
2. Manfaat Praktis
 - a. Memperoleh struktur senyawa baru yang memiliki potensi sebagai reaktivator enzim asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat.
 - b. Menjadi literatur untuk mensintesis reaktivator asetilkolinesterase yang terinhibisi organofosfat.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini terdiri dari lima bab yaitu pendahuluan, studi pustaka, metode penelitian, hasil dan pembahasan, dan kesimpulan. Pada bab pendahuluan dipaparkan mengenai latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi skripsi. Pada latar belakang dipaparkan alasan yang mendasari dilakukannya penelitian. Rumusan masalah merupakan hal-hal yang mencakup masalah-masalah yang terdapat pada latar belakang. Tujuan penelitian menunjukkan tujuan penelitian yang ingin dicapai. Kemudian pada manfaat penelitian dibahas manfaat dari penelitian secara teoritis dan praktis. Terakhir, bagian struktur organisasi skripsi menguraikan susunan skripsi.

Bab tinjauan pustaka memaparkan mengenai informasi dan teori yang digunakan dalam penelitian. Pada bab metode penelitian dipaparkan alat, bahan, dan prosedur kerja dalam penelitian. Pada bab hasil dan pembahasan dipaparkan hasil dari penelitian serta pembahasan terhadap data yang didapatkan. Pada bab kesimpulan dan saran dipaparkan jawaban dari rumusan masalah serta saran untuk penelitian selanjutnya.