

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Salah satu masalah kesehatan masyarakat yang belum tuntas kejadiannya adalah malaria. Malaria menempati urutan ke 8 dari 10 besar penyakit utama penyebab kematian di Indonesia dengan angka kematian di perkotaan 0,7% dan di pedesaan 1,7%(The Health Ministry of Indonesia, 2020). Menurut data yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes), terdapat 415.140 kasus malaria di Indonesia pada tahun 2022. Jumlah ini mengalami peningkatan sebesar 36,29% dibandingkan dengan tahun sebelumnya yang mencatatkan 304.607 kasus(Bayu, 2022). Penyakit Malaria disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium*. Saat ini, terdapat lima spesies *Plasmodium* yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi*(Mahmud *et al.*, 2020)(Krishnadas *et al.*, 2022). *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* menjadi penyebab atas sebagian besar kasus berat malaria(Mahmud *et al.*, 2020). Malaria pada manusia ditularkan oleh nyamuk betina dari genus *Anopheles*. Kepulauan Indonesia memiliki keanekaragaman *Anopheles* yang tinggi, dengan 21 spesies terkonfirmasi sebagai vektor malaria(Davidson *et al.*, 2020).

Malaria tetap menjadi salah satu tantangan utama dalam bidang kesehatan di Indonesia, terutama daerah endemis seperti Papua, Nusa Tenggara, Aceh, Jambi, Kepulauan Riau, Bangka Belitung yang menjadi tempat tugas para prajurit Tentara Nasional Indonesia (TNI)(UNICEF, 2022). Prajurit TNI yang ditugaskan di daerah-daerah endemis malaria menghadapi risiko yang lebih tinggi terhadap infeksi penyakit ini. Dalam lingkup kesehatan militer, kesiapan prajurit TNI menjadi faktor kritis yang mempengaruhi efektivitas operasional dan tugas pertahanan nasional. Penyakit malaria dapat memiliki dampak serius terhadap kesehatan dan

kesiapan tempur para prajurit, mengakibatkan absensi, penurunan kemampuan fisik, serta gangguan pada kondisi fisik dan mental mereka (Indonesia, 2008). Oleh karena itu, pengembangan obat antimalaria yang efektif dan sesuai dengan kondisi tempat tugas prajurit TNI di daerah endemik menjadi sangat penting.

Tafenoquine merupakan obat antimalaria sebagai pengganti Primaquine untuk penanganan utama berbagai jenis malaria. Mekanisme kerja tafenoquine belum diketahui dengan jelas, tetapi pada beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa obat ini lebih efektif jika dibandingkan dengan Primaquine (Markus, 2023). Diperkirakan bahwa obat ini menghambat polimerase heme dalam tahap darah parasit yang menjelaskan aktivitas melawan tahap darah parasit (Dean & Kane, 2020).

Berbagai upaya dilakukan untuk identifikasi mekanisme interaksi obat antimalaria dengan *Plasmodium*. Salah satunya dengan memanfaatkan teknologi komputer yang dapat memprediksi mekanisme interaksi di tingkat molekuler atau disebut dengan metode *in silico* sebagai komplemen dari metode *in vitro* dan *in vivo* (Ibrahim et al., 2022). Metode *in silico* memiliki keuntungan tersendiri dibandingkan metode *in vivo* maupun *in vitro*, antara lain membutuhkan waktu yang cepat dan biaya yang lebih murah (Novi et al., 2021).

Molecular docking atau penambatan molekuler adalah salah satu metode dalam studi *in silico* untuk memprediksi struktur kompleks antara reseptor dan ligan yang dapat dilakukan dengan mengambil sampel konformasi ligan pada situs atau target molekuler aktif protein yang kemudian diperingkat sesuai dengan fungsi penilaian yang sesuai (Ischak et al., 2023).

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa *molecular docking* dilakukan dengan dasar melakukan skrining pustaka senyawa dari *database* dan melakukan penghitungan ikatan terkuat antara senyawa bioaktif (sebagai ligan) dengan protein target (sebagai reseptor) melalui berbagai fungsi skoring (Yang et al., 2022). Hal

ini merupakan cara untuk mengetahui ikatan yang paling kuat antara dua molekul seperti kandidat obat dengan suatu enzim target apakah saling berikatan satu dengan yang lain (Guleria et al., 2021). Konsepnya adalah molekul bioaktif atau ligan dapat berikatan pada suatu reseptor tertentu di situs aktif pengikatan/*active site*. Interaksi antara kompleks ligan dengan reseptor kemudian diidentifikasi dan divisualisasi oleh program *docking*. Untuk memastikan kembali, dapat dilakukan validasi yaitu dengan cara *re-docking*. Kemudian, afinitas ikatannya dievaluasi menggunakan simulasi energi bebas (El-Aziz et al., 2022).

1.2 Rumusan Masalah

Kasus-kasus malaria yang terjadi di Indonesia masih menunjukkan angka kematian yang tinggi, hal ini kemudian menjadi perhatian karena mayoritas personel TNI ditugaskan ke daerah endemis malaria sehingga meningkatkan risiko terpaparnya malaria terhadap personel TNI. Hingga saat ini sudah ada beberapa obat antimalaria yang tersedia dan diproduksi secara massal, salah satunya adalah tafenoquine. Untuk mengetahui seberapa baik obat ini bekerja sebagai antimalaria maka kita harus mengetahui seberapa baik dan stabil interaksi ikatan senyawa obat tafenoquine terhadap protein-protein *Plasmodium falciparum*. Berdasarkan hal tersebut di atas, terdapat beberapa rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu :

1. Bagaimanakah gambaran *binding affinity* secara *molecular docking* antara senyawa tafenoquine dengan protein *Plasmodium falciparum* kode 1 – 1.500?
2. Bagaimana stabilitas interaksi ikatan secara *molecular dynamics simulations* antara senyawa tafenoquine dengan protein *Plasmodium falciparum* kode 1 – 1.500?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prediksi dan simulasi ikatan senyawa obat tafenoquine terhadap protein-protein *Plasmodium falciparum* kode 1-1500.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui *binding affinity* secara *molecular docking* antara senyawa obat tafenoquine dengan protein *Plasmodium falciparum* kode 1-1500.
- 2) Mengetahui stabilitas ikatan secara *molecular dynamics* antara senyawa obat tafenoquine dengan protein *Plasmodium falciparum* kode 1-1500.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Pengetahuan

Sebagai sumber informasi tentang interaksi ikatan senyawa obat tafenoquin dengan protein-protein *Plasmodium falciparum*.

1.4.2 Manfaat bagi Ilmu Pendidikan

Sebagai sumber informasi untuk pendidik dalam hal mekanisme kerja secara biomolekuler senyawa obat tafenoquine sebagai antimalaria.

1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Sebagai informasi tentang efek kerja senyawa tafenoquine sebagai antimalaria.

1.4.4 Manfaat bagi Pelayanan Profesi Kedokteran

Memberikan gambaran efektivitas kerja obat tafenoquine sebagai obat antimalaria sebagai tambahan pengetahuan bagi para klinisi.

1.4.5 Manfaat bagi Penulis

Meningkatkan pengetahuan dan keterampilan dalam melakukan penelitian, khususnya dalam merancang, menganalisis, dan menyajikan data hasil penelitian.