

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Meniran Hijau

Dibutuhkan pengembangan obat anti-malaria baru yang efektif dan murah untuk membantu mengendalikan malaria dan mengurangi dampaknya di daerah-daerah endemis di Indonesia sampai program pemberantasan malaria terlaksana. Salah satu pendekatan untuk pengembangan obat anti-malaria baru adalah dengan menyelidiki kembali obat-obatan tradisional. Indonesia memiliki beragam tanaman obat yang terkait dengan berbagai praktik medis tradisional yang bervariasi menurut masing-masing kelompok etnis (Nigussie & Wale, 2022).

Phyllanthus adalah genus besar dari tanaman dari keluarga *Euphorbiaceae*, yang terdiri dari lebih dari 700 spesies, dan beberapa diantaranya diselidiki untuk komponen fitokimia dan farmakologisnya (Nisar dkk., 2018). Genus ini ditemukan di hampir semua bagian dunia tropis. Di antara spesies *Phyllanthus*, *P. niruri* atau meniran hijau adalah tanaman yang tumbuh sepanjang tahun, berbentuk tegak dan kecil yang tumbuh hingga 30-40 cm. Adapun nama umum dari tanaman *Phyllanthus niruri* meliputi meniran hijau (Indonesia), dukong anak (Malaysia), sampa sampalukan (Tagalog), dan *gale of the wind* (Inggris).

Bagian-bagian tumbuhan yang berbeda dari tanaman spesies *Phyllanthus* memiliki aktivitas farmakologis yang berbeda, diduga karena kekhususan

molekul bioaktif di bagian tanaman tersebut(Nisar dkk., 2018). Genus *Phyllanthus* telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai aktivitas farmakologis seperti antimikroba, antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antiplasmodial, antivirus, diuretik, dan hepatoprotektif(Kaur dkk., 2017).

Meniran hijau telah lama dimanfaatkan sebagai tanaman herbal tradisional yang dipercaya untuk mengobati berbagai macam penyakit di berbagai negara termasuk Indonesia. Beberapa di antaranya adalah penyakit infeksi dari bakteri, virus, maupun plasmodium(Nisar dkk., 2018). *P. niruri* mengandung berbagai kelas senyawa organik yang berbeda yang penting untuk pengobatan termasuk alkaloid, flavonoid, tanin terhidrolisis (ellagitannin), lignan utama, polifenol, triterpen, sterol, dan minyak atsiri(Singh, 2020). *Phyllanthus niruri* telah digunakan dalam pengobatan tradisional karena berbagai aktivitas farmakologisnya, termasuk efek antiplasmodialnya(Nigussie & Wale, 2022).

Studi *in-vivo* dan *in-vitro* menunjukkan bahwa ekstrak *P. niruri* menunjukkan sifat antiplasmodial. Hal ini mungkin disebabkan oleh kandungan ekstrak *P. niruri* yang kaya akan terpen. Ekstrak metanol menunjukkan tindakan kemosupresif yang sebanding dengan klorokuin dan menunjukkan aktivitas profilaksis yang lebih baik daripada pirimetamin(Nisar dkk., 2018).

2.1.2 Plasmodium falciparum

Malaria adalah penyakit yang ditularkan oleh nyamuk dan disebabkan oleh lima jenis protozoa: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. knowlesi*. Banyak kasus malaria terjadi melalui penularan lokal setelah perjalanan dari daerah-daerah yang sebelumnya tidak memiliki banyak kasus malaria. Malaria yang diderita orang yang berkunjung ke daerah endemik, dan jumlah kasus malaria endemik yang belum teratasi menjadikan urgensi

adanya pemahaman tentang gejala yang seringkali tidak spesifik, kesulitan dalam diagnosis malaria, serta kemungkinan pengobatannya.

Terdapat lima spesies dari genus *Plasmodium* yang diketahui menyebabkan malaria pada manusia. Vektor bagi *Plasmodium* spp. adalah nyamuk Anopheles betina yang menginokulasi sporozoit yang terdapat di kelenjar liurnya ke dalam luka tusukan saat sedang menghisap darah. Sporozoit masuk ke dalam aliran darah perifer dan diambil oleh hepatosit, yang mana akan mengalami tahap hati pre-eritrositik yang bersifat aseksual sebagai skizon hati selama hingga 2 minggu sebelum memasuki tahap darah (Ashley dkk., 2018).

Ketika berkembang biak di dalam hepatosit, sporozoit membentuk merozoit yang dapat bergerak dan kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah yang akan menyerang sel darah merah. Proses ini terus berlanjut melalui siklus berulang dari replikasi aseksual merozoit yang melalui tahap cincin, trofozoit, dan skizon sebelum membentuk dan melepaskan merozoit invasif baru yang akhirnya menginfeksi RBC baru, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah parasit (Ashley dkk., 2018).

P. falciparum dikenal dapat mengubah permukaan RBC yang terinfeksi, menciptakan fenotip yang lengket, sehingga menyebabkan adanya penahanan RBC di dalam pembuluh darah kecil dan sedang (Milner, 2018). Sumbatan ini menyebabkan sulitnya pembersihan parasit oleh limpa, kerusakan endotel sel inang, dan penyumbatan mikrovaskular. Sebagian kecil parasit intra-eritrositik beralih ke perkembangan seksual, menghasilkan gametosit jantan dan betina yang mencapai dermis inang dan dihisap kembali oleh nyamuk, sehingga nyamuk tersebut menjadi penular bagi manusia (Ashley dkk., 2018; Milner, 2018). Penelitian menunjukkan bahwa gejala klinis lebih banyak disebabkan oleh tahap-tahap

aseksual dari replikasi parasit di dalam darah manusia (Plewes dkk., 2019).

Berdasarkan keparahan, malaria dapat dibagi menjadi dua tipe: malaria ringan dan malaria berat. WHO mendefinisikan malaria ringan sebagai keberadaan gejala tanpa tanda klinis atau laboratorium yang menunjukkan tingkat keparahan atau disfungsi organ vital (Milner, 2018). Gejalanya umumnya tidak spesifik, termasuk demam, menggigil, nyeri otot, sakit kepala, kehilangan nafsu makan, dan batuk, sehingga membuat diagnosis klinis menjadi tidak dapat diandalkan (Milner, 2018). Pasien kadang-kadang juga dapat menunjukkan gejala gastrointestinal, gejala pernapasan, dan kuning pada kulit (*jaundice*). Meskipun *P. falciparum* sering menjadi penyebab sebagian besar kasus malaria berat, namun terkadang, dapat dijumpai pada infeksi *P. vivax* dan *P. knowlesi* (Plewes dkk., 2019; "Severe Malaria," 2014).

CDC (Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit) merekomendasikan bahwa pengobatan malaria sebaiknya tidak dimulai sebelum diagnosis dikonfirmasi melalui pengujian laboratorium. Pengobatan harus segera dimulai setelah konfirmasi infeksi malaria. Namun, pengobatan empiris hanya digunakan dalam kasus-kasus ekstrem di mana terdapat kecurigaan klinis yang kuat dengan riwayat paparan yang meyakinkan, adanya gejala malaria berat, atau ketidakmampuan untuk mendiagnosis malaria karena fasilitas laboratorium yang tidak memadai.

Pengobatan harus dipandu oleh tiga faktor utama: jenis plasmodium yang menyebabkan infeksi, status klinis pasien, dan kerentanan obat dari plasmodium yang menyebabkan infeksi, ditentukan oleh wilayah geografis di mana infeksi tersebut didapatkan (Zekar & Sharman, 2022).

2.1.3 Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) adalah teknik analisis senyawa yang menggabungkan kemampuan pemisahan dari kromatografi cair dengan kemampuan deteksi dan identifikasi dari spektrometri massa. LC-MS digunakan dalam berbagai bidang, termasuk penemuan obat, proteomika, metabolomika, dan analisis lingkungan (Kumar J. Vyas dkk., 2022).

Cara kerja interfase pada LC-MS melibatkan beberapa langkah, yang pertama adalah elusi dari kromatografi cair (LC). Pada tahap ini, senyawa-senyawa dalam sampel akan dipisahkan berdasarkan sifat fisikokimianya. Tahap kedua adalah penguapan pelarut dan pengionan: Setelah senyawa-senyawa terpisah dalam kolom LC, interfase akan menghilangkan pelarut yang digunakan dalam fase gerak. Sampel yang tersisa, dalam bentuk fase gas atau aerosol, akan diionkan. Pengionan ini bisa dilakukan dengan berbagai metode, seperti pengionan elektro spray (ESI) atau pengionan hemisferik (APCI) (Beccaria & Cabooter, 2020).

Tahap ketiga adalah transfer ke spektrometer massa. Pada tahap ion-ion yang dihasilkan dari proses pengionan akan diarahkan menuju spektrometer massa melalui interfase. Interfase bertindak sebagai jembatan antara kolom LC dan spektrometer massa.

Setelah transfer ke spektrometer massa, dilakukan analisis di spektrometer massa. Spektrometer massa akan mendeteksi ion-ion yang lewat dan menghasilkan spektrum massa, yang mencerminkan komposisi senyawa dalam sampel. Berdasarkan spektrum ini, analisis lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa secara akurat dan mengukur jumlahnya dalam sampel (Kumar J. Vyas dkk., 2022).

Teknik LC-MS dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan mengkuantifikasi berbagai senyawa, termasuk molekul-molekul kecil, peptida, protein, dan metabolit. Analisis protein berbasis LC-MS telah merevolusi bidang analisis protein dan telah menyebabkan banyak penemuan penting dalam biologi dan kedokteran.

2.1.4 *Molecular Docking*

Ilmu komputasi biologi adalah cabang sains yang berkonsentrasi pada pembuatan model matematika untuk mengatasi dan menganalisis tantangan dalam urutan genetika dan biologi. Bidang ini sering kali melibatkan kolaborasi dengan disiplin ilmu lain untuk mengeksplorasi dan menemukan prinsip-prinsip baru dalam berbagai bidang seperti biologi, kedokteran, dan penemuan obat.

Molecular docking merupakan suatu pendekatan berbasis komputasi yang berguna untuk mengidentifikasi pola interaksi optimal antara dua molekul, yakni reseptor dan ligan. Melalui metode ini, docking membantu dalam analisis obat atau ligan, serta interaksi protein atau reseptor, dengan mengidentifikasi situs aktif yang sesuai pada protein. Tujuan akhirnya adalah untuk memperoleh struktur terbaik dari kompleks ligan–reseptor. Ligan, dalam konteks ini, merujuk pada molekul kecil yang berperan dalam proses biokimia.

Molecular docking memiliki tujuan untuk mensimulasikan interaksi antara molekul ligan dan protein target dengan cara yang mirip dengan situasi *in vitro*, sehingga dapat mencapai struktur protein dan ligan yang optimal. Proses docking membantu dalam pemahaman lebih lanjut mengenai obat atau ligan, serta interaksi antara reseptor dan protein, dengan langkah awal berupa identifikasi situs aktif yang sesuai pada protein. Selanjutnya, proses ini bertujuan untuk mendapatkan struktur terbaik dari kompleks ligan–reseptor sebagai hasil akhir dari penelitian tersebut.(Parapat dkk., 2020).

Kemudahan dalam metode komputasi dapat digunakan untuk memecahkan masalah mengenai struktur protein, berguna dalam penemuan obat rasional didukung dengan struktur biologi molekul, akan sangat berguna karena dapat melihat ikatan-ikatan yang terjadi antar senyawa (Octariani dkk., 2021). Selain hal-hal tersebut, dengan penerapan komputasi dalam penemuan obat ini juga dapat mengurangi biaya dan menghemat waktu dalam penggunaannya. Pengembangan *molecular docking* akan bermanfaat besar dalam penemuan obat baru melalui desain obat secara simulasi (Parapat dkk., 2020).

2.2 Penelitian Terdahulu

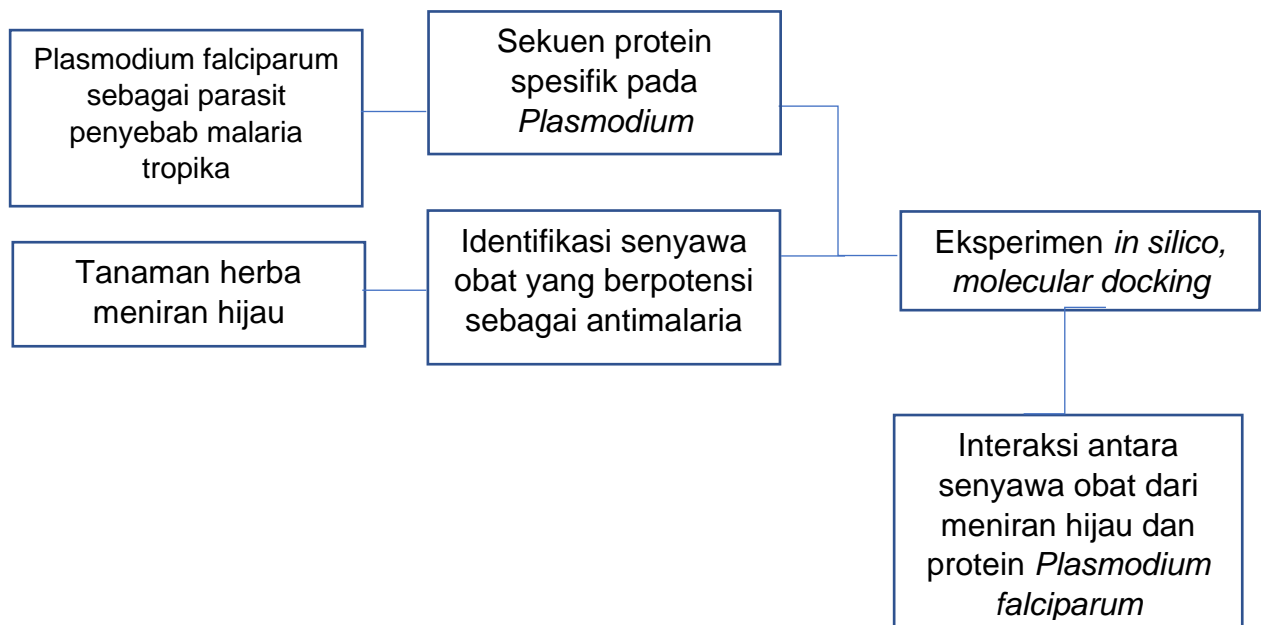
Tabel 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

No	Penulis dan Tahun	Judul	Tujuan & Metode	Hasil
1	(Eka Widiadnyani dkk., 2021)	<i>Phytochemical test and identification of active compounds with LC-MS/MS in green meniran leaf (Phyllanthus niruri Linn)</i>	<p>Tujuan menentukan kelas senyawa dan senyawa aktif dalam ekstrak etanol daun meniran hijau.</p> <p>Metode menggunakan uji fitokimia yang mencakup uji kualitatif dan kuantitatif untuk mengidentifikasi senyawa aktif dalam daun meniran hijau (<i>Phyllanthus niruri</i> Linn) dengan menggunakan Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS).</p>	Berdasarkan hasil uji fitokimia kualitatif, ekstrak daun meniran hijau positif untuk flavonoid, saponin, steroid, terpenoid, alkaloid, fenol, tanin, dan glikosida. Dari uji fitokimia kuantitatif, ditemukan kadar fenol, flavonoid, dan tanin masing-masing sebesar 5,13%, 3,30%, dan 5,01%, serta 28.212,67 mg/kg klorofil. Identifikasi menggunakan LC-MS/MS menunjukkan senyawa yang dicurigai, yaitu Apigenin-8-C-glukosida dari kelompok glikosida dan 5,6,7-trimetoksisflavon dari kelompok flavonoid.
2	(Mohan dkk., 2015)	<i>Molecular docking studies of phytochemicals from Phyllanthus niruri against</i>	<p>Tujuan Pemodelan homologi dan analisis docking molekuler senyawa-senyawa fitokimia dari antidot tradisional <i>Phyllanthus niruri</i> dan analog nukleosida</p>	Studi docking menunjukkan bahwa beberapa senyawa fitokimia dari <i>Phyllanthus niruri</i> memiliki interaksi yang baik dengan DNA Polymerase HBV. Senyawa-senyawa ini memiliki sifat pengikatan yang dapat diterima untuk validasi lebih lanjut secara in vitro.

		<i>Hepatitis B DNA Polymerase</i>	lainnya terhadap DNA Polymerase HBV. Metode Kemungkinan mode pengikatan antara senyawa ligand yang difilter dan model HBVDP dipelajari menggunakan protokol CDOCKER (CHARMm-based DOCKER) yang terintegrasi dalam DS.	
3	(Praseti awati1 dkk., t.t.)	<i>Molecular Docking Study: Phyllanthus niruri L.'s Active Compounds as Dengue Haemorrhagic Fever Therapy</i>	Tujuan Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari interaksi dan afinitas senyawa aktif meniran dengan reseptor (NS3 Helicase) serta mengetahui profil ADME dan toksisitas. Metode Proses dimulai dengan persiapan reseptor dan struktur pengujian, penyiapan kotak grid, pengaturan parameter docking, dan menjalankan docking.	Dari ke-56 senyawa aktif meniran diambil satu senyawa kandidat terbaik yang memiliki energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (KI) yang lebih rendah dari ligan alaminya yaitu nirurin dengan nilai energi sebesar -4.87 kkal/mol. Kandidat senyawa tersebut memiliki profil absorpsi dan distribusi yang baik sehingga diduga dapat dijadikan kandidat terapi demam berdarah dengan target reseptor NS3 Helicase yang lebih baik dari ivermektin dan ligan alaminya.

2.3 Kerangka Berpikir

2.3.1 Kerangka konsep



3.3.2 Kerangka Teori

