

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Landasan Teori

#### 2.1.1 Malaria dan epidemiologi

Malaria berasal dari istilah bahasa Italia “*mal’aria*” yang berarti udara buruk sebagai pengistilahan hubungan penyakit dengan daerah berawa. Malaria adalah penyakit endemis yang ditularkan melalui vektor nyamuk *Anopheles* yang disebabkan oleh parasit protozoa dari genus *Plasmodium* di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia (Fikadu & Ashenafi, 2023). Terdapat lima protozoa yang menyebabkan malaria pada manusia: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, dan *P. knowlesi* (Buck & Finnigan, 2023; Escalante & Pacheco, 2019). Dari kelima *Plasmodium* penyebab malaria pada manusia, *P. falciparum* merupakan penyebab utama malaria berat. Malaria merupakan penyakit yang telah menjangkiti umat manusia selama ribuan tahun dibuktikan telah banyak disebutkan dalam tulisan-tulisan Hippocrates pada abad keempat SM (Nureye & Assefa, 2020).

Penyakit ini mengancam jiwa dan menimbulkan ancaman kesehatan global secara signifikan, terhitung pada tahun 2023 sekitar 249 juta orang kasus dilaporkan di seluruh dunia (dari 85 negara endemis malaria) dengan insiden kasus 58,4 per 1000 populasi berisiko (WHO, 2023c). Sekitar 94% dari kasus malaria yang dilaporkan di seluruh dunia (233 juta kasus) berasal dari wilayah Afrika. Sekitar 3% kasus malaria berasal dari kawasan Asia Tenggara. Pada tahun yang sama, kasus malaria diperkirakan mencapai 608 ribu kasus kematian akibat malaria terjadi di seluruh dunia (WHO, 2023c). Di Indonesia sendiri, estimasi kasus baru malaria pada tahun 2022 berjumlah 1.155.531 kasus dan terdapat 2.036 kematian yang terjadi akibat malaria serta dari seluruh kasus

malaria di Indonesia, sekitar 89% berasal dari daerah Papua (WHO, 2023c).

### 2.1.2 Etiologi dan faktor risiko malaria

Malaria disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* (apicomplexa: Plasmodiidae) yang merupakan kelompok yang menginfeksi berbagai inang vertebrata termasuk primata (Escalante & Pacheco, 2019). Terdapat sekitar 200 spesies protozoa yang berbeda telah diidentifikasi sejauh ini, di antaranya terdapat 13 spesies yang diketahui sebagai penyebab patogen untuk manusia (Crutcher & Hoffman, 1996). Dari 13 spesies penyebab malaria pada manusia, terdapat lima spesies yang paling dikenal, yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (*P. ovale curtisi* dan *P. ovale wallikeri*), *P. malariae*, dan *P. knowlesi*. Selain itu, spesies *P. knowlesi* dapat menjadi patogen setelah nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi menggigit manusia setelah menghisap darah dari monyet yang mengidap malaria (Fikadu & Ashenafi, 2023).

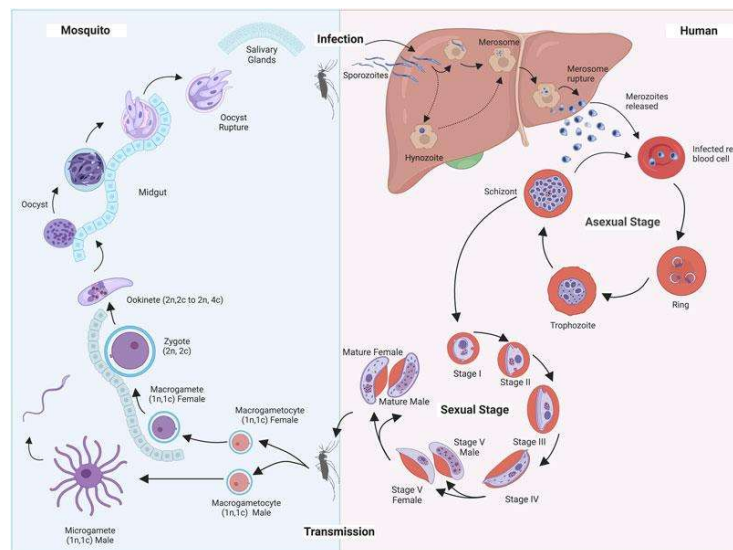
Malaria ditularkan melalui gigitan dari vektor utama mereka, yaitu nyamuk *Anopheles*. Terdapat lebih dari 537 spesies *Anopheles* yang telah dikenal saat ini. Dua vektor malaria yang paling efisien dalam menularkan malaria secara global, *A. gambiae* dan *A. funetus*, yang juga merupakan vektor primer di Afrika, sedangkan di daerah Ethiopia *A. phanroensis* juga merupakan vektor utama dalam transmisi malaria. Selain ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*, malaria juga dapat ditransmisikan melalui transfusi darah, transplantasi organ, transmisi kongenital, atau penggunaan bersama jarum suntik yang terkontaminasi (Escalante & Pacheco, 2019).

Setiap negara memiliki determinan faktor risiko transmisi malaria dan penularan malaria, seperti lingkungan dan perilaku masyarakat. Studi yang dilakukan oleh Sri Rejeki *et al.* (2021) menjelaskan bahwa faktor lingkungan yang berhubungan dengan

malaria antara lain suhu, curah hujan, kelembapan, ketinggian tempat, komposisi indeks vegetasi, dan kondisi rumah (kondisi dinding, atap, lantai, ventilasi, keberadaan ternak, kepadatan ruangan, jarak tempat perkembangbiakan nyamuk) (Rejeki et al., 2021). Faktor perilaku yang berpengaruh terhadap peningkatan transmisi malaria antara lain penggunaan pelindung diri, penggunaan kelambu, dan penyemprotan insektisida. Studi yang dilakukan oleh Aschale *et al.* (2018) menyebutkan bahwa tingkat pendidikan, perilaku tidur di luar ruangan, dan jumlah kunjungan imigran berasosiasi dengan transmisi malaria di daerah Ethiopia (Abossie et al., 2020; Aschale et al., 2018).

### 2.1.2.1 Siklus hidup *Plasmodium*

Parasit penyebab malaria, *Plasmodium*, memiliki siklus hidup yang kompleks seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.1. Bentuk infeksi dari parasit ini adalah sporozoit yang terinokulasi dalam waktu 30 – 60 menit pada inang manusia setelah masuk ke dalam pembuluh darah melalui gigitan vektor (Chahine & Le Roch, 2022).



**Gambar 2. 1 Siklus Hidup Plasmodium**

Sumber: (Chahine & Le Roch, 2022)

Sporozoit yang seperti benang kemudian dibawa menuju hepar oleh sistem peredaran darah. Di dalam hepar, sporozoit akan menjalani serangkaian peristiwa diferensiasi dan replikasi selama periode 7 – 12 hari untuk tumbuh menjadi skizon dan menghasilkan ribuan merozoit, yang merusak hepatosit. Perlu dicatat, bahwa beberapa spesies memiliki fase unik di dalam hepar, seperti *P. ovale* dan *P. vivax*, di mana sebagian sporozoit parasit ini berubah menjadi hipnozoit, suatu bentuk laten yang dapat menetap di hepar selama berbulan-bulan atau bahkan hingga bertahun-tahun sehingga menyebabkan kekambuhan pada pasien setelah meninggalkan daerah endemis. Setelah terbentuknya skizon, merozoit akan meninggalkan hepar untuk memulai siklus perkembangan intraeritrositik aseksual dengan menyerang sel darah merah. Siklus aseksual yang berlangsung di sel darah merah terdiri dari serangkaian perubahan morfologis yang luar biasa. Dimulai dari tahap cincin (*ring stage*), yang relatif tidak aktif, menuju tahap trofozoit (*trophozoite stage*) yang sangat dinamis. Pada tahap trofozoit, parasit mendekondensasi kromatinnya untuk memungkinkan terjadinya transkripsi intensif dan peningkatan aktivitas seluler yang bertujuan dalam replikasi parasit selama skizogoni. Siklus ini dapat berlangsung selama 24, 48, atau 72 jam bergantung pada spesies parasit (Chahine & Le Roch, 2022).

Selama siklus hidup berulang ini, merozoit dapat berdiferensiasi menjadi bentuk gametosit eritrositik kemudian memasuki siklus seksual ketika kondisi lingkungan yang kurang mendukung, seperti kekurangan nutrisi, perubahan suhu, dan faktor stres. Pada fase ini, parasit berdiferensiasi menjadi gametosit jantan dan betina yang berlangsung selama 2 – 3 minggu hingga matang. Setelah matang, gametosit beredar dalam sistem darah inang mamalia menunggu kedatangan inang nyamuk *Anopheles* betina baru (Chahine & Le Roch, 2022).

Di dalam lumen usus nyamuk, terjadi peningkatan kadar  $\text{Ca}^{2+}$ , penurunan kadar pH dan suhu, memicu diferensiasi gametosit haploid menjadi gamet. Gametosit betina berdiferensiasi menjadi makrogamet, sedangkan gametosit jantan berkembang menjadi mikrogamet. Pada *midgut* nyamuk, gamet jantan dan betina berfusi membentuk zigot diploid yang kemudian berkembang menjadi ookinet motil. Ookinet bergerak dan menembus dinding usus nyamuk bagian dalam untuk melakukan *encystation* menjadi ookista di lapisan epitel usus tengah nyamuk. Ookista akan berkembang membentuk sporozoit dan akan bermigrasi menuju kelenjar ludah nyamuk untuk menginfeksi inang manusia baru (CDC, 2020; Dash et al., 2022; Kamiya et al., 2022).

### 2.1.3 Patogenesis dan patofisiologi malaria

Semua *apicomplexa* termasuk parasit malaria dicirikan dengan seperangkat organel apikal yang disebut sebagai rhoptries, granula padat, dan mikroneme. Terdapat tiga bentuk invasif pada *Plasmodium sp.*, yaitu sporozoit, merozoit, dan ookinet yang melibatkan organel apikal pada ujung parasit. Bentuk invasif pertama, yaitu sporozoit. Setelah masuk ke dalam inang manusia, sporozoit secara cepat dapat menginvasi hepatosit melalui proses yang disebut sebagai traversal dengan menggunakan berbagai macam protein. Koreseptor pada sporozoit (contoh, domain trombospondin (TSP) pada protein sirkumsporozoit (CSP)) akan berikatan dengan rantai glikoaminoglikan dari proteoglikan heparan sulfat (HSP) pada hepatosit dan sel Kupffer. Setelah sporozoit menginvasi hepatosit, parasit ini akan bermigrasi dan membentuk membran vakuolar parasitofor (*paracytophore vacuolar membrane/PVM*). Dari PVM ini, akan terbentuk akses merozoit untuk masuk ke dalam sirkulasi darah (Nureye & Assefa, 2020).

Bentuk invasif kedua, merozoit, berlangsung pada sirkulasi darah. Protein permukaan merozoit-1 (*merozoite surface protein-*

1/MSP-1) akan berikatan dengan protein permukaan sel darah merah. Studi terbaru menjelaskan bahwa CD55 (protein pada sel darah merah) diidentifikasi sebagai pintu yang penting bagi jalan masuknya parasit ke dalam sel darah merah. Setelah berikatan dengan sel darah merah, merozoit akan menggunakan antigen membran apikal (AMA-1) untuk menginvasi sel darah merah. Setelah berhasil masuk ke dalam eritrosit, parasit akan memodifikasi sel inang menjadi lingkungan yang sesuai dengan pembentukan *knobs*, *cytoadherence*, dan *rosetting*. Tindakan modifikasi parasit ini dapat menyebabkan sekuestrasi parasit di berbagai organ, seperti jantung, paru-paru, otak, hati, ginjal, usus, jaringan adiposa, dan plasenta yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas (Nureye & Assefa, 2020).

Patofisiologi malaria tanpa komplikasi ditandai dengan demam sekunder akibat lisis eritrosit, fagosit merozoit oleh makrofag, dan/atau keberadaan *antigen-presenting trophozoites* dalam sirkulasi atau limpa yang memediasi pelepasan *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) (Milner, 2018). Demam akibat infeksi malaria dikenal dengan periodisitasnya yang berbeda antar spesies. Demam tertiana diperkirakan terjadi pada malaria *P. vivax* dan *P. ovale* akibat lisisnya eritrosit setiap 48 jam. Demam pada penyakit malaria yang disebabkan *P. malariae* dikaitkan dengan malaria kuartana yang terjadi setiap 72 jam. Malaria yang disebabkan *P. falciparum* dapat terjadi setiap 48 jam tetapi tidak menunjukkan periodisitas yang jelas (Fikadu & Ashenafi, 2023).

Patogenesis malaria berat dimediasi melalui proses *cytoadherence*, yaitu pengikatan sel darah merah yang terinfeksi dengan sel endotel inang. Protein yang bertanggung jawab pada proses ini antara lain PfEMP1, rifin, dan stevor yang masing-masing dikodekan oleh gen *var*, *rif*, dan *stevor*. Adhesi antara eritrosit dan endotelium menyebabkan sekuestrasi, fenomena dimana sel darah

merah yang terinfeksi berpindah dari sirkulasi perifer ke mikrovaskulatur pada beberapa organ dengan dimediasi beberapa protein seperti CD36, ICAM1, TSP, P-selektin, CSA, dan reseptor protein C. Sel darah merah yang terinfeksi dapat merusak mikrosirkulasi melalui ikatan dengan eritrosit sehat sehingga menyebabkan hipoksia, fenomena ini disebut sebagai *rosetting*. Fenomena ini juga turut berperan dalam peningkatan mortalitas dan morbiditas malaria terutama yang disebabkan oleh *P. falciparum* (Milner, 2018; Moxon et al., 2020; Sahu & Mohanty, 2023; Varo et al., 2020; Vasquez et al., 2021).

#### **2.1.4 Diagnosis malaria**

Malaria harus dapat didiagnosis secara dini dan akurat untuk mendapatkan *outcome* pasien yang baik dan dapat menentukan manajemen yang efektif. Secara umum, diagnosis malaria dapat dikelompokkan menjadi diagnosis klinis dan parasitologis. Diagnosis klinis didasarkan pada gejala pasien dan tanda-tanda pemeriksaan yang ditemukan, sedangkan diagnosis parasitologis adalah tes laboratorium yang harus digunakan untuk mengonfirmasi temuan klinis (Mbanefo & Kumar, 2020).

Metode standar emas untuk mendiagnosis malaria adalah pemeriksaan mikroskopik dengan pewarnaan Giemsa. Sensitivitas pemeriksaan mikroskopik bergantung pada keahlian profesional dan memungkinkan mendeteksi infeksi dengan 10 – 100 parasit/ $\mu$ L darah. Hasil negatif pada pemeriksaan mikroskopik dengan gejala klinis tidak mengeluarkan status pasien dari infeksi malaria, tetapi diperlukan tes apusan darah ulang sebanyak tiga kali dalam interval 12 – 24 jam. Metode skrining malaria dapat dilakukan dengan *rapid diagnostic test/* tes diagnostik cepat (RDT) yang digunakan untuk mendeteksi antigen dalam darah menggunakan konsep imunokromatografi. RDT saat ini direkomendasikan oleh WHO

sebagai tes pilihan pertama di semua daerah endemis malaria (Oyegoke et al., 2022).

Tes diagnostik malaria lain dapat menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Metode ini lebih sensitif dan lebih spesifik dibandingkan semua metode konvensional dalam mendeteksi penyakit malaria. Metode ini dapat mendeteksi bahkan kurang dari 1 parasit/  $\mu\text{L}$  darah. Hasil PCR seringkali tidak tersedia cukup cepat dan membutuhkan biaya yang lebih mahal. Metode tidak langsung (*indirect*) juga dapat digunakan dalam mendiagnosis malaria, seperti menggunakan ELISA atau Uji Imunofluoresensi Tidak Langsung/ Imunofluorescence Assay (IFA). Dari berbagai metode diagnosis malaria yang ada, poin utama dalam mendiagnosis malaria adalah kecepatan dan ketepatan dalam menegakkan diagnosis malaria sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas akibat malaria (Fitri et al., 2022; Kemenkes RI, 2023; Oyegoke et al., 2022; Wambani & Okoth, 2022).

## **2.1.5 Pencegahan dan pengendalian malaria**

### **2.1.5.1 Tatalaksana nonmedikamentosa**

Berbagai upaya telah dilakukan dalam menangani malaria di seluruh dunia. Pada tahun 2017, terdapat 46 negara telah melaporkan kurang dari 10.000 kasus malaria. Indonesia sendiri merencanakan bebas malaria di tahun 2030 mengikuti target internasional (Kemenkes RI, 2023; WHO, 2023a). Dalam mewujudkan tujuan tersebut, pengendalian vektor merupakan langkah efektif yang harus diambil. Berdasarkan Permenkes Nomor 22 Tahun 2022 tentang Penanggulangan Malaria dijelaskan bahwa pengendalian faktor risiko dilakukan untuk mencegah gigitan nyamuk dan upaya pengendalian nyamuk vektor malaria, serta mengurangi potensi terjadinya kasus. Beberapa upaya sebagai bentuk pengendalian faktor risiko berupa gigitan nyamuk vektor

malaria dapat ditempuh antara lain: penempatan ternak penghalang, pemakaian kelambu anti nyamuk, pemasangan kawat kasa, penggunaan repelan, penggunaan baju dan celana panjang, dan upaya pengendalian lainnya (Permenkes RI, 2018).

Pengendalian vektor malaria yang diusung oleh Kemenkes RI dalam menurunkan populasi vektor dilakukan dalam beberapa upaya, antara lain: pengendalian jentik nyamuk *Anopheles*, penggunaan ikan pemakan jentik nyamuk, penggunaan bahan larvasida, penyemprotan *indoor residual spraying* (IRS), dan penggunaan kelambu anti nyamuk (*long lasting insecticidal nets/LLINs*) (Nureye & Assefa, 2020; Permenkes RI, 2018).

#### **2.1.5.2 Tatalaksana medikamentosa**

Pengendalian dan pencegahan malaria juga dapat dilakukan dengan pengobatan malaria dengan terapi yang tepat. Perjalanan dalam mencari terapi yang tepat telah dilakukan selama bertahun-tahun. Pengobatan malaria di China pada abad ke-2 SM menggunakan tanaman sagewort manis bernama *Qinghai* atau dalam bahasa latin *Artemisia annua*. Pada abad ke-16, penjajah Spanyol di Peru mengambil alih obat cinchona yang berasal dari kulit pohon *Cinchona* (latin: *Cinchona succirubra*). Pada tahun 1820, ahli kimia Prancis, Pierre Joseph Pelletie dan Joseph Bienaime Caventou mengisolasi bahan aktif tanaman ini dan digunakan selama bertahun-tahun sebagai kemoprofilaksis dan pengobatan malaria. Pada tahun 1970, sekelompok ilmuwan China yang dipimpin oleh Dr. Youyou Tu mengisolasi zat aktif artemisinin dari tanaman *Artemisia annua* dan menjadi obat antimalaria yang sangat bermanfaat dalam eradikasi malaria hingga saat ini (Tse et al., 2019).

Obat antimalaria digunakan dalam pengobatan dan pencegahan infeksi malaria. Sebagian besar obat antimalaria bekerja pada stadium eritrositik. Pengobatan pada tahap ini sangat

diperlukan dalam penanganan malaria yang disebabkan semua spesies *Plasmodium*. Dalam eradikasi malaria yang disebabkan oleh *P. ovale* dan *P. vivax*, diperlukan terapi antimalaria yang bekerja pada fase hipnozoit (Avina-Zubieta & Esdaile, 2022; Mark Travassos, 2022; Na-Bangchang & Karbwang, 2019; Tse et al., 2019).

Tersedia beberapa golongan obat antimalaria pada saat ini. Obat yang bekerja pada fase hepar atau dorman disebut sebagai skizontisida jaringan; obat pada fase aseksual eritrositik disebut dengan skizontisida darah; sedangkan obat yang bekerja pada stadium seksual dan bertugas dalam pencegahan penularan ke vektor lain disebut dengan gametosida. Saat ini, belum ada obat yang dapat digunakan dalam terapi radikal, terapi untuk keseluruhan stadium, baik stadium hepar maupun stadium eritrosit. Beberapa obat digunakan sebagai kemoprofilaksis untuk mencegah infeksi eritrositik (Katzung, 2012).

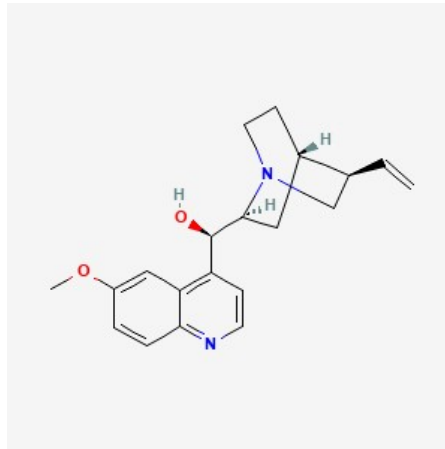
#### **a. Golongan kuinin**

Kuinin atau kina adalah alkaloid cinchona yang termasuk dalam kelompok alkohol aril amino. Kina berasal dari pohon sinkona, suatu ramuan tradisional dari Amerika Serikat yang sering digunakan dalam pengobatan demam intermiten yang dimurnikan dari kulit pohon sinkona. Sejak tahun 1820, obat ini telah digunakan sebagai antimalaria. Kina adalah senyawa basa yang memiliki aksi sebagai skizontisida cepat terhadap malaria intraeritrositik. Selain itu, kina juga merupakan gametosidal untuk *P. vivax* dan *P. malariae*, tetapi tidak untuk *P. falciparum*. Kina juga memiliki sifat analgesik, tetapi bukan antipiretik dan mekanisme antimalaria kina tidak diketahui dengan pasti (Katzung, 2012; Mark Travassos, 2022).

Setelah pemberian oral, kuinin cepat diserap dan mencapai kadar maksimal dalam 1 – 3 jam serta terdistribusi

luas di jaringan tubuh. Pemberian bolus kuinin diberikan pada kondisi malaria berat. Farmakokinetika kuinin bervariasi tiap populasi. Waktu paruh kuinin lebih panjang pada malaria berat (18 jam) dibandingkan dengan orang sehat, yaitu 11 jam. Kuinin merupakan skizontisida darah yang sangat efektif dan bekerja cepat terhadap keempat spesies parasit malaria manusia. Tantangan terbesar saat ini adalah peningkatan kasus resistensi kuinin (kina) terutama di daerah Asia Tenggara, khususnya perbatasan Thailand (Mark Travassos, 2022).

Dosis terapeutik kuinin sering menyebabkan tinitus, nyeri kepala, pusing, dan gangguan penglihatan, konstelasi gejala yang dinamai dengan *cinchonism*. Gejala ringan *cinchonism* bukanlah merupakan indikasi penghentian pengobatan kuinin. Kelainan lebih parah seperti muntah, diare, gangguan penglihatan, dan pendengaran dapat terjadi setelah pemberian terapi kuinin jangka panjang. Dosis terapeutik juga dapat menyebabkan hipoglikemi yang menjadi tantangan tersendiri bagi penderita malaria berat dan ibu hamil, yang sensitivitasnya meningkat terhadap insulin. Terdapat efek samping yang jarang terjadi yaitu *blackwater fever*, suatu penyakit berat ditandai dengan hemolisis berat dan hemoglobinuria pada pemberian kuinin yang disebabkan oleh hipersensitivitas terhadap obat, meskipun patomekanisme belum diketahui pasti (Katzung, 2012; Mark Travassos, 2022).



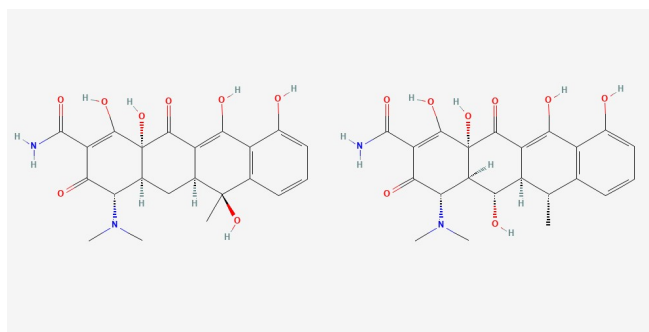
**Gambar 2. 2 Struktur Kuinin**

Sumber: (*PubChem*, n.d.)

#### **b. Golongan antibiotik**

Terdapat beberapa antibiotik yang memiliki sifat antimalaria. Antibiotik yang bekerja dengan menghambat sintesis protein tampaknya memiliki sifat antimalaria dengan menghambat sintesis protein apikoplas. Penggunaan antibiotik sebagai antimalaria bukanlah penggunaan obat tunggal karena efek yang jauh lebih lambat dibandingkan efek obat antimalaria standar. Tetrasiklin dan doksisisiklin merupakan antibiotik yang memiliki sifat antimalaria, di mana obat ini bekerja pada stadium skizon eritrositik pada seluruh parasit malaria manusia, tetapi tidak bekerja pada stadium hepar. Doksisisiklin digunakan bersama dengan kuinin dalam terapi malaria falsiparum, serta digunakan setelah terapi awal malaria dengan kuinin, kuinidin, atau artesunat intravena. Doksisisiklin kini digunakan sebagai obat kemoprofilaksis terkhusus di daerah endemis Asia Tenggara dengan angka resistensi antimalaria yang tinggi. Efek samping dari penggunaan doksisisiklin adalah gangguan pencernaan, vaginitis kandida, dan fotosensitivitas. Beberapa antibiotik lain juga memiliki efek antimalaria, seperti klindamisin,

azitromisin, dan fluorokuinolon, tetapi efikasi untuk terapi dan kemoprofilaksis malaria bersifat suboptimal dan perlu penelitian lebih dalam mengenai penggunaan antibiotik tersebut sebagai antimalaria (Katzung, 2012; Mark Travassos, 2022).



**Gambar 2. 3 Struktur Tetrasiklin (Kiri) dan Doksisisiklin (Kanan)**

Sumber: (PubChem, n.d.)

### c. Golongan artemisinin

Artemisinin (*qinghaosu*) adalah seskuiterpen laktone endoperoxida, yang merupakan komponen aktif obat herbal yang telah digunakan selama lebih dari 2000 tahun di Cina sebagai obat antipiretik. Artemisinin hanya dapat diberikan secara per oral. Karena sifatnya yang tidak larut, maka dibuat berbagai analog artemisinin untuk meningkatkan kelarutannya. Beberapa analog artemisinin antara lain, artesunat (analog larut air), artemeter (analog larut lemak), dan dihidroartemisinin (analog larut air). Artemisinin cepat diserap dengan kadar puncak dalam plasma terjadi dalam 1 – 2 jam dengan waktu paruh 1 – 3 jam setelah per oral. Artemisinin, artesunat, dan artemeter secara cepat dimetabolisme menjadi dihidroartemisinin (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).

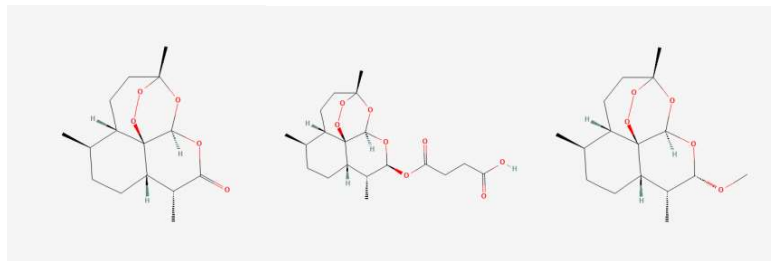
Artemisinin tersedia secara luas di seluruh dunia, namun monoterapi artemisinin untuk mengobati malaria nonkomplika

sangat tidak dianjurkan. Untuk meningkatkan efikasi dan mencegah resistensi artemisinin, dianjurkan pemberian terapi kombinasi berbasis artemisinin yang diformulasikan bersama. Rejimen kombinasi oral coartem (artemeter-lumefantrin) telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 2009 dan menjadi terapi lini pertama di Amerika Serikat untuk malaria falsiparum nonkomplikata. Artemisinin dengan analognya merupakan skizontisida eritrositik dengan kerja sangat cepat terhadap semua parasit malaria pada manusia, tetapi tidak berefek pada stadium hepar. Mekanisme antimalaria dari artemisinin dipercayai berasal dari produksi radikal bebas yang terbentuk setelah reaksi artemisinin dengan vakuol makanan parasit. Resistensi pada artemisinin belum menjadi hal yang mengkhawatirkan, tetapi belakangan ini telah dilaporkan isolat *P. falciparum* yang resisten terhadap pengobatan artemisinin (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).

Terapi kombinasi berbasis artemisinin menjadi standar pengobatan di berbagai daerah endemis malaria falsiparum, terkhusus pada kasus malaria falsiparum nonkomplikata. Terapi kombinasi juga mengurangi angka resistensi artemisinin. Dengan pemberian artemisinin selama tiga hari menjadikan komponen artemisinin cepat dieliminasi dan meningkatkan kekhawatiran terjadinya resistensi pada obat pasangan artemisinin. Terdapat lima kombinasi berbasis artemisinin yang dianjurkan oleh WHO, yaitu artemeter-lumefantrin (coartem, riamet), artesunate-amodiakuin (ASAQ, arsumam, coarsucum), artesunate-meflokuin, dihidroartemisinin-piperakuin (artexin, duocotexin), dan artesunate-sulfadoksin-pirimetamin (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).

Efikasi dan keamanan terapi kombinasi diteliti secara aktif, secara umum rejimen utama sangat efektif, aman, dan

ditoleransi baik. Uji klinis terbaru menunjukkan penggunaan artemisinin memiliki efikasi sangat baik pada pengobatan malaria komplikata. Dibandingkan dengan pemberian kuinin intravena, artemisinin intravena menunjukkan efikasi yang lebih baik dan profil efek samping yang lebih rendah sehingga memungkinkan penggunaan artemisinin intravena sebagai standar pengobatan malaria falsiparum berat (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).



**Gambar 2. 4 Struktur Artemisinin (Kiri), Artesunat (Tengah), Artemether (Kanan)**

Sumber: (*PubChem*, n.d.)

Secara umum, artemisinin ditoleransi sangat baik. Efek samping yang timbul adalah mual, muntah, diare, dan pusing. Toksisitas berat yang jarang adalah neutropenia, anemia, hemolisis, peningkatan enzim hati, dan reaksi alergi. WHO menganjurkan pemberian kombinasi berbasis artemisinin untuk mengobati malaria falsiparum nonkomplikata pada trimester kedua dan ketiga kehamilan, artesunat intravena untuk pengobatan malaria berat selama trimester pertama, kedua, dan ketiga (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).

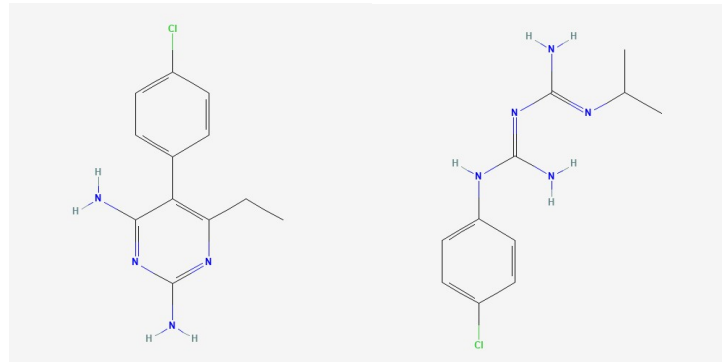
#### **d. Golongan penghambat pembentukan asam folat**

Golongan antimalaria ini menghambat enzim yang berperan dalam metabolisme folat, obat jenis ini digunakan dalam rejimen kombinasi dalam pengobatan dan pencegahan terhadap malaria. Terdapat beberapa obat yang masuk dalam golongan ini: pirimetamin, proguanil, dan fansidar (kombinasi

sulfonamid sulfadoksin dan pirimetamin) (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).

Pirimetamin adalah senyawa 2,4-diaminopirimidin yang berkaitan dengan trimetoprim. Proguanil adalah turunan biguanid. Kedua obat ini diserap secara lambat di saluran cerna. Pirimetamin mencapai kadar puncak dalam plasma 2 – 6 jam setelah pemberian per oral dan waktu paruh sekitar 3,5 hari. Proguanil mencapai kadar plasma puncak sekitar 5 jam setelah dosis oral dan waktu paruh 16 jam sehingga proguanil perlu diberikan setiap hari sebagai kemoprofilaksis, sementara pirimetamin dapat diberikan sekali seminggu. Fansidar merupakan kombinasi tetap sulfonamid sulfadoksin (500 mg per tablet) dan pirimetamin (25 mg per tablet). Kadar plasma puncak fansidar sekitar 2 – 8 jam dan diekskresikan terutama oleh ginjal, dengan rerata waktu paruh sekitar 170 jam (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).

Pirimetamin dan proguanil bekerja secara lambat terhadap stadium eritrosit *Plasmodium* dari keempat spesies malaria manusia. Kedua obat kurang bersifat gametosidal dan kurang efektif terhadap stadium hati hipnozoit *P. ovale* dan *P. vivax*. Mekanisme kerja dari pirimetamin dan proguanil dengan menghambat dihidrofolat reduktase *Plasmodium*, suatu enzim kunci dalam jalur pembentukan folat. Mekanisme aksi dari sulfonamid sulfon adalah dengan menghambat enzim lain, yaitu dihidropteroat sintase. Kombinasi antimalaria inhibitor sintase folat bekerja secara sinergistik (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).



**Gambar 2. 5 Struktur Pirimetamin (Kiri) dan Proguanil (Kanan)**

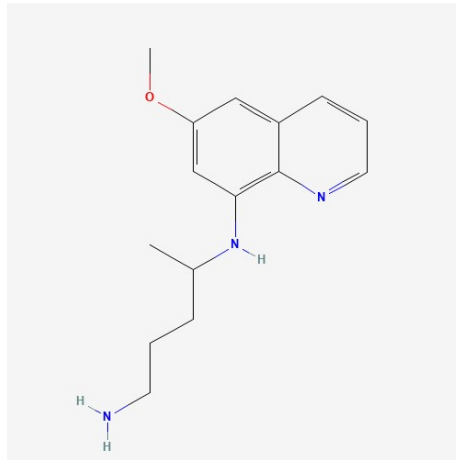
Sumber: (*PubChem*, n.d.)

Resistensi terhadap jenis antimalaria inhibitor folat banyak dijumpai pada daerah endemis malaria falsiparum. Hal ini disebabkan karena mutasi pada dihidrofolat reduktase dan dihidropterat sintase. Penggunaan antagonis folat sering dijumpai sebagai kemoprofilaksis, terapi preventif intermiten, terapi malaria falsiparum resisten klorokuin, toksoplasmosis, dan pneumosistosis (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).

#### e. Golongan 8-Aminoquinolin

##### 1) Primakuin

Primakuin adalah obat antimalaria turunan dari 8-aminoquinoline sebagai obat pilihan untuk eradikasi stadium hati dorman (hipnozoit) spesies *P. vivax* dan *P. ovale* serta dapat digunakan sebagai kemoprofilaksis untuk semua spesies malaria. Obat ini diserap dengan baik per oral dan mencapai kadar puncak dalam plasma setelah 1-2 jam. Waktu paruh plasma primakuin adalah 3 – 8 jam, terdistribusi secara luas di jaringan. Obat ini cepat dimetabolisasi dan diekskresikan melalui urin. Tiga metabolit utamanya memiliki aktivitas antiplasmodial dan berpotensi dalam memicu hemolisis (Katzung, 2012; Tse et al., 2019).



**Gambar 2. 6 Struktur Primakuin**

Sumber: (*PubChem*, n.d.)

Primakuin efektif pada stadium hati pada semua parasit malaria manusia. Obat ini juga aktif terhadap stadium hipnozoit dorman *P. vivax* dan *P. ovale*. Obat ini juga bersifat gametosidal terhadap keempat spesies malaria manusia. Meskipun memiliki efek pada stadium skizon darah, tetapi efek yang dihasilkan terlalu rendah dan hingga saat ini mekanisme pasti dari primakuin belum diketahui secara jelas. Resistensi terhadap obat ini mulai berkembang, terkhusus pada daerah Asia Tenggara, Papua Nugini, Amerika Tengah, dan Selatan. Penggunaan klinis primakuin digunakan dalam beberapa tujuan, antara lain terapi malaria vivax dan ovale akut, profilaksis malaria vivax dan ovale, kemoprofilaksis malaria, efek gametosidal, dan pada kasus infeksi *Pneumocystis jiroveci* (Katzung, 2012; Na-Bangchang & Karbwang, 2019; Tse et al., 2019).

Primakuin dalam dosis terapi dapat ditoleransi dengan baik. Jarang menimbulkan mual, nyeri epigastrium, kram perut, dan nyeri kepala. Gejala ini mungkin timbul lebih sering pada pengobatan dosis tinggi dan jika obat diminum dengan kondisi perut yang kosong. Gejala serius

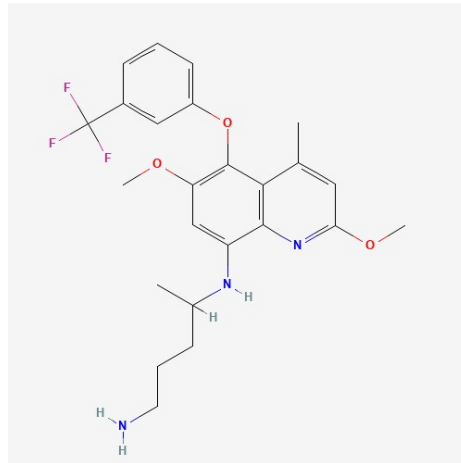
yang mungkin timbul seperti, leukopenia, agranulositosis, leukositosis, dan aritmia jantung (Katzung, 2012; Na-Bangchang & Karbwang, 2019; Tse et al., 2019).

## 2) Tafenokuin

Tafenokuin (ta fen' oh kwin) adalah 8-aminoquinoline sintetik yang bekerja dengan mengikat DNA protozoa atau parasit dan mencegah produksi DNA dan RNA serta sintesis protein. Obat ini aktif melawan berbagai stadium dalam pengembangan *Plasmodium* termasuk skizon hati, hipnozoit, dan gametosit serta terbukti menurunkan risiko kekambuhan pada pasien dengan infeksi *P. vivax*. Tafenokuin juga terbukti efektif sebagai profilaksis terhadap malaria pada wisatawan ke daerah dengan risiko tinggi penularan malaria. Tafenokuin telah disetujui digunakan di Amerika Serikat pada tahun 2018 dalam pengobatan kombinasi dengan antimalaria lain seperti kombinasi dengan klorokuin dalam pencegahan kekambuhan pada infeksi malaria *P. vivax*, kombinasi ini juga disebut sebagai '*radical cure*'. Sebagai profilaksis malaria, tafenokuin tersedia dalam bentuk tablet 100 mg dengan merek Arakoda dan dosis pemeliharaan adalah 200 mg setiap hari selama tiga hari sebelum perjalanan dan 200 mg sekali seminggu saat perjalanan ke daerah endemis (Cowell & Winzeler, 2019; Dennis Shanks, 2019; Katzung, 2012; Lu & Derbyshire, 2020b; Na-Bangchang & Karbwang, 2019; Sharma et al., 2021; Spring et al., 2019; Styka & Savitz, 2020; Tse et al., 2019).

Efek samping yang umum terjadi antara lain: sakit kepala, pusing, anoreksia, mual, pruritus, dan penurunan hemoglobin. Pengujian G6PD dianjurkan sebelum menerima pengobatan tafenokuin karena dapat

menginduksi hemolisis dan methemoglobinemia pada pasien dengan defisiensi G6PD. Efek samping parah tetapi jarang dari penggunaan tafenukuin adalah reaksi hipersensitivitas dan efek kejiwaan parah (Lu & Derbyshire, 2020b).

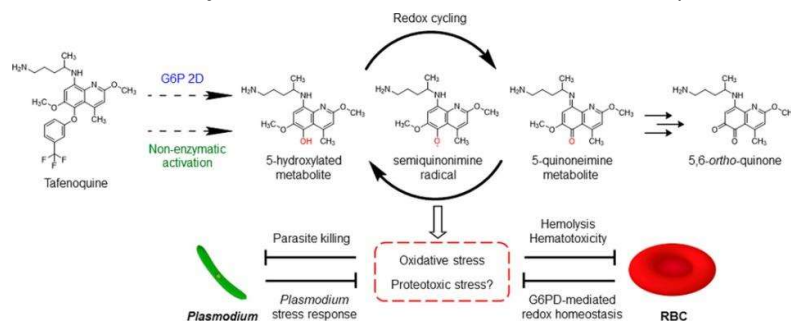


**Gambar 2. 7 Struktur Tafenukuin**

Sumber: (*PubChem*, n.d.)

Mekanisme kerja tafenukuin sebagian besar masih belum diketahui, dan hingga saat ini tidak ada target molekuler yang diketahui untuk obat ini atau turunan dari 8-aminoquinoline lain. Data klinis sebelumnya menjelaskan hubungan antara sitokrom P450 isozim 2D6 (CYP2D6) dan aktivitas terapi primakuin. Hubungan ini didukung dengan kegagalan primakuin dalam mencegah infeksi *P. berghei* pada tikus yang tidak memiliki CYP2D6 dan aktivitas profilaksis kausal primakuin akan efektif ketika gen CYP2D6 terekspresikan. Hal ini menjelaskan bahwa aktivitas antiplasmodial dan farmakokinetik tafenukuin memerlukan aktivitas metabolik oleh enzim CYP2D6. Melalui jalur metabolisme yang dimediasi oleh CYP2D6, 8-aminoquinoline dimetabolisme menjadi beberapa metabolit terhidroksilasi yang tidak stabil dan sangat reaktif redoks.

Spesies yang terhidroksilasi ini diubah menjadi metabolit quinonimine reaktif dalam kondisi aerobik, menyebabkan siklus redoks dan akumulasi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) yang digunakan dalam membunuh gametosit dan skizon pada stadium eritrosit. Aktivitas tafenukuin berlangsung lebih lama dari primakuin karena pada tafenukuin terdapat gugus fenoksi 3-(trifluorometil) yang mencegah oksidasi langsung, menyebabkan eliminasi yang lambat. Siklus redoks metabolit tafenukuin akan menghasilkan senyawa radikal semiquinonimine yang dapat menargetkan nukleofil serta protein parasit alkilat atau biomolekul lainnya. Mekanisme potensial ini sebagian besar masih belum diketahui secara pasti (Cowell & Winzeler, 2019; Dennis Shanks, 2019; Katzung, 2012; Lu & Derbyshire, 2020b; Na-Bangchang & Karbwang, 2019; Sharma et al., 2021; Spring et al., 2019; Styka & Savitz, 2020; Tse et al., 2019).



**Gambar 2. 8 Hipotesis Mekanisme Antiplasmodial dan Toksisitas Tafenukuin**

Sumber: (Lu & Derbyshire, 2020b)

Dalam studi yang dilakukan oleh Sharma *et al.* mengungkapkan potensi skizontisidal eritrositik tafenukuin secara *in vitro*. Studi tersebut menjelaskan kemungkinan perbedaan mekanisme kerja antara primakuin dan tafenukuin (Sharma *et al.*, 2021). Sebagaimana yang diketahui, mekanisme kerja primakuin sebagai molekul

kompetisi dengan ubiquinone, substansi yang berperan dalam transport elektron pada mitokondria, sedangkan tafenukuin bekerja dengan menginhibisi dihydroorotate dehydrogenase sehingga menghambat dari transpor elektron mitokondria. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui mekanisme kerja tafenukuin pada parasit *Plasmodium* (Sharma *et al.*, 2021).

#### 2.1.6 Protein target tafenukuin

Mekanisme kerja dari tafenukuin belum diketahui sepenuhnya, begitu pula tidak ada target molekuler yang diketahui untuk obat antimalaria lain yang termasuk golongan 8-aminoquinoline (Cowell & Winzeler, 2019). Protein target yang diketahui sebelumnya menjelaskan hubungan antara sitokrom P450 isozim 2D6 (CYP2D6) dengan primakuin dan tafenukuin (Lu & Derbyshire, 2020b). Melalui metabolisme tafenukuin yang dimediasi oleh CYP2D6, tafenukuin dimetabolisme menjadi senyawa derivat terhidroksilasi yang tidak stabil dan sangat reaktif sehingga dapat membunuh parasit *Plasmodium*.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui target protein obat tafenukuin. Studi yang dilakukan oleh Carvalho *et al.* mengungkapkan bahwa tafenukuin dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif leishmaniasis. Mekanisme kerja tafenukuin pada leishmania dengan menginduksi disfungsi mitokondria melalui inhibisi sitokrom c reduktase (kompleks III) sehingga terjadi penurunan penggunaan oksigen dan berakibat pada apoptosis (Lu & Derbyshire, 2020b). Studi lain yang dilakukan oleh Chen *et al.* mengeksplorasi potensi tafenukuin sebagai pengobatan infeksi SARS-CoV-2. Dalam studi tersebut, tafenukuin berikatan dengan protein SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> sehingga dapat memblokir infeksi SARS-CoV-2. Tafenukuin juga menghambat human transmembrane

protease serine 2 (TMPRSS2) yang juga dapat menghalangi infeksi dari SARS-CoV-2 (Chen et al., 2022). Studi terhadap tafenukuin pada berbagai parasit telah dilakukan, di antaranya penelitian mengenai penggunaan tafenukuin dalam pengobatan toksoplasma dan babeosis. Belum ditemukan secara pasti mekanisme kerja dan protein target spesifik dari tafenukuin (Dow & Smith, 2022).

#### **2.1.6.1 Metode dalam identifikasi protein target**

Pengidentifikasian protein target dari obat antimalaria telah banyak dilakukan. Berbagai pendekatan telah dikembangkan dalam proses identifikasi protein target, di antaranya dengan menggunakan pendekatan *in silico* dan *in vitro*. Istilah '*in silico*' mengacu pada suatu kata modern yang berhubungan dengan percobaan yang dilakukan melalui komputasi dan berkaitan dengan *in vivo* dan *in vitro* (Dow & Smith, 2022). Teknik *in silico* berguna untuk mengategorikan protein berdasarkan struktur dan fungsinya (Dow & Smith, 2022). Metode *in silico* berguna untuk mempelajari interaksi molekuler, seperti *molecular docking* yang digunakan untuk menganalisis potensi ligan terapeutik alami dan reseptor kompleks (Dow & Smith, 2022). *In silico* juga dapat memberikan informasi mengenai struktur yang belum diketahui, yang berguna sebagai agen terapi di masa mendatang (Dow & Smith, 2022). Metode *in silico* dapat digunakan dalam optimalisasi struktur agen bioterapi (Dow & Smith, 2022). Salah satu bukti kuat dari penggunaan metode *in silico* dalam penanganan kondisi kritis adalah penggunaan metode *in silico* dalam mengatasi wabah COVID-19 (Hufsky et al., 2021; Moradi et al., 2022).

Metode pendekatan dalam identifikasi protein juga melibatkan metode *in vitro*. Istilah *in vitro* yang secara bahasa memiliki arti 'di dalam gelas' bermakna bahwa tes, uji, atau eksperimen berada di luar tubuh dan berada pada lingkungan buatan (Merriam Webster, n.d.). Berbeda dengan studi *in vivo* yang dilakukan pada makhluk

hidup, studi *in vitro* yang tidak melibatkan makhluk hidup memiliki beberapa kelebihan, di antaranya memungkinkan analisis spesifik pada spesies tertentu, pengerjaan studi lebih sederhana, lebih detail, dan lebih nyaman dikerjakan (Pound & Ritskes-Hoitinga, 2018; Zeiss, 2021). Studi *in vitro* melibatkan: isolasi, pertumbuhan, dan identifikasi sel yang berasal dari sumber multisel (kultur sel atau jaringan); identifikasi komponen subselular; identifikasi ekstrak selular; dan identifikasi molekul yang dimurnikan (protein, DNA, atau RNA). Beberapa contoh studi *in vitro* yang telah dikembangkan antara lain *polymerase chain reaction*, purifikasi protein, fertilisasi *in vitro*, dan diagnosis *in vitro* (WHO, 2023b).

#### 2.1.7 **ClustalΩ**

Clustal Omega adalah paket untuk membuat *multiple sequence alignment* (MSA). Telah dikembangkan hampir satu dekade yang lalu. Clustal pertama menampilkan metode cepat dan sederhana untuk membuat “pohon pemandu/*phylogenetic tree*”. ClustalΩ adalah program penyelarasan urutan ganda untuk menyelaraskan tiga sekuens atau lebih dengan cara yang efisien dan akurat secara komputasi. Program ini tersedia di situs <https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/> . Pada program ini terdapat batas input sekuens yaitu 4000 nukleotida atau protein. Terdapat tiga aspek penting dalam penggunaan program ini: sekuens, parameter, dan *submission*. Jenis sekuens pada program ini terdiri dari 3 tipe sekuens: protein, DNA, dan RNA (Clustal Omega, n.d.; Sievers & Higgins, 2018).

#### 2.1.8 **Molecular docking**

*Molecular docking* atau penambatan molekuler adalah metode analisis konformasi dan orientasi molekul ke tempat pengikatan target makromolekul. Teknik *molecular docking* bertujuan untuk memprediksi mode pengikatan ligan yang paling cocok dengan pasangan makromolekul. *Docking* adalah proses

mengatur molekul dalam pengaturan yang paling menguntungkan untuk interaksi dengan reseptor. *Docking* adalah fenomena yang diamati di dalam sel ketika molekul terikat bersama untuk membentuk kompleks. Terdapat dua jenis *docking*, yaitu *docking* kaku (*rigid docking*) dan *docking* fleksibel (*flexible docking*). Beberapa *software* dikembangkan untuk tujuan *molecular docking* beberapa dekade terakhir, di antaranya AutoDock, AutoDock Vina, DockThor, GOLD, FlexX, dan Docker Virtual Molegro (Azad & Azad, 2023; Salmaso & Moro, 2018; Torres et al., 2019).

Strategi *docking* melibatkan unsur-unsur berikut: desain protein target, senyawa ligan, dan dasar komputasi yang memungkinkan penerapan metode *docking* dan skoring yang sesuai. Langkah pertama dalam *molecular docking* adalah mendapatkan struktur target, yang biasanya merupakan makromolekul (protein, DNA, atau RNA). Struktur target ini dapat didapatkan sumber, salah satunya dari Protein Data Bank (PDB). Langkah kedua adalah mendapatkan struktur ligan dan juga dapat diperoleh dari database molekul kecil, seperti ZINC dan PubChem. Database *online* ini memudahkan dan menjadi wadah sebagai fasilitas dalam pengambilan sejumlah besar senyawa (Amanda, 2021).

#### 2.1.9 PyMOL

PyMOL adalah perangkat lunak untuk pemodelan dan visualisasi molekul, berasal dari tahun 2000 dan dikembangkan oleh Warren Lyford DeLano (DeLano, n.d.). PyMOL merupakan salah satu perangkat lunak dalam studi bioinformatika yang digunakan dalam memvisualisasi molekul, baik makromolekul seperti protein, maupun mikromolekul seperti ligan. Visualisasi dalam bioinformatika merupakan hal yang penting. Terdapat beberapa kegunaan dari *software* PyMOL: visualisasi berbagai jenis molekul, perangkat merancang molekuler, pengukuran

panjang ikatan antara reseptor dan ligan, dan *software* yang digunakan untuk membuka berbagai jenis dokumen (dokumen dengan format sdf, pdb, pdbqt, dan sebagainya) (Rosignoli & Paiardini, 2022).

#### **2.1.10 LigPlot<sup>+</sup>**

Ligplot adalah program komputer untuk memberikan gambaran skematis interaksi molekul protein dan ligan dari struktur 3D menjadi skema 2D. Program ini mengilustrasikan pola interaksi antara 2 molekul dan digunakan dalam membandingkan perbedaan struktur atau mempelajari interaksi dari berbagai ligan pada satu reseptor yang sama. Interaksi molekul yang diperlihatkan dalam program Ligplot merupakan interaksi yang dimediasi oleh ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik (Wallace et al., 1995). Penggunaan program Ligplot digunakan dalam visualisasi interaksi molekul setelah aktifitas penambatan molekuler atau *molecular docking*. Program ini telah dikembangkan sejak program pertamanya dirilis, salah satu penerus dari program ini adalah LigPlot+ dengan beberapa penyempurnaan dari versi lama: superposisi diagram, peningkatan program DIMPLOT, tautan ke PyMOL dan RasMol (Wallace et al., 1995).

#### **2.1.11 *Molecular dynamics simulation***

Simulasi dinamika molekuler (*molecular dynamics simulation*) adalah program komputasi yang memprediksi setiap atom dalam protein atau sistem molekuler lainnya yang bergerak dalam satuan waktu tertentu yang berdasarkan model umum fisika yang mengatur interaksi interatomik. Program ini dapat menangkap berbagai proses biomolekuler seperti perubahan konformasi, pelipatan protein, pengikatan ligan serta menangkap posisi semua atom secara resolusi temporal femtodetik. *Molecular dynamics simulation* juga memprediksi respons biomolekul hingga tingkat atom terhadap berbagai gangguan seperti mutasi, fosforilasi,

protonasi, dan penambahan atau penghapusan ligan. Pemanfaatan *molecular dynamics simulation* digunakan secara kombinasi dengan berbagai teknik biologi struktural eksperimental termasuk kristalografi sinar-x, mikroskop cryo-elektron (cryo-EM), resonansi magnetik nuklir (NMR), resonansi paramagnetik elektron (EPR), dan transfer energi resonansi Förster (FRET). *Molecular dynamics simulation* pertama dilakukan pada akhir tahun 1950-an pada molekul gas. Simulasi dengan menggunakan protein pertama kali dilakukan pada akhir tahun 1970-an. Penggunaan *molecular dynamics simulation* meningkat dalam beberapa tahun terakhir, terutama dari perspektif ahli biologi molekuler eksperimental (Hollingsworth & Dror, 2018).

Konsep dasar dari *molecular dynamics simulation* adalah dengan menghitung gaya yang diterima setiap atom dari atom lain sehingga dapat memprediksi posisi spasial per satuan waktu menggunakan hukum gerak Newton. Program ini akan menghitung secara berulang kali gaya pada setiap atom dan kemudian menggunakan data gaya tersebut untuk memperbarui posisi dan kecepatan setiap atom. *Molecular dynamics simulation* memiliki keunggulan dari program komputasi lain. Pertama, program ini menangkap posisi dan gerakan atom per satuan waktu, hal ini sangat sulit dilakukan dengan teknik eksperimental lain. Kedua, kondisi simulasi diketahui secara pasti dan dapat dikontrol sehingga dapat mengidentifikasi efek dari berbagai macam gangguan molekuler. Hal yang menjadi pertimbangan dalam pelaksanaan *molecular dynamics simulation* adalah diperlukan sistem komputasi yang canggih karena pengevaluasian interaksi interatomik terjadi hingga jutaan interaksi per satuan waktu sehingga simulasi dinamik molekuler memerlukan kecanggihan sistem komputasi (Hollingsworth & Dror, 2018).

### 2.1.11.1 AmberTools23

Amber adalah suatu nama kolektif untuk menyebutkan rangkaian program yang memungkinkan untuk melakukan dan menganalisis *molecular dynamics simulation*. Istilah Amber juga terkadang mengacu pada medan gaya empiris. Amber bukanlah program tunggal, akan tetapi kumpulan kode yang dirancang untuk bekerja sama. Program Amber telah dimulai pada akhir 1970-an untuk melakukan **Assisted Model Building with Energy Refinement**. Terdapat tiga langkah utama dalam pelaksanaan program ini: persiapan sistem, simulasi, dan analisis lintasan. Program persiapan utama adalah ruang depan (mengumpulkan medan gaya) dan *LeaP* (membangun biopolimer dari residu komponen, melarutkan, dan menyiapkan daftar istilah medan gaya dan parameter terkait). Hasil pada tahap ini adalah file teks: file koordinat (prmcrd) yang hanya berisi koordinat kartesian dari semua atom dalam sistem dan file parameter topologi (prm-top), yaitu file yang berisi semua informasi lain yang diperlukan untuk menghitung energi dan gaya (Lee et al., 2020).

## 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

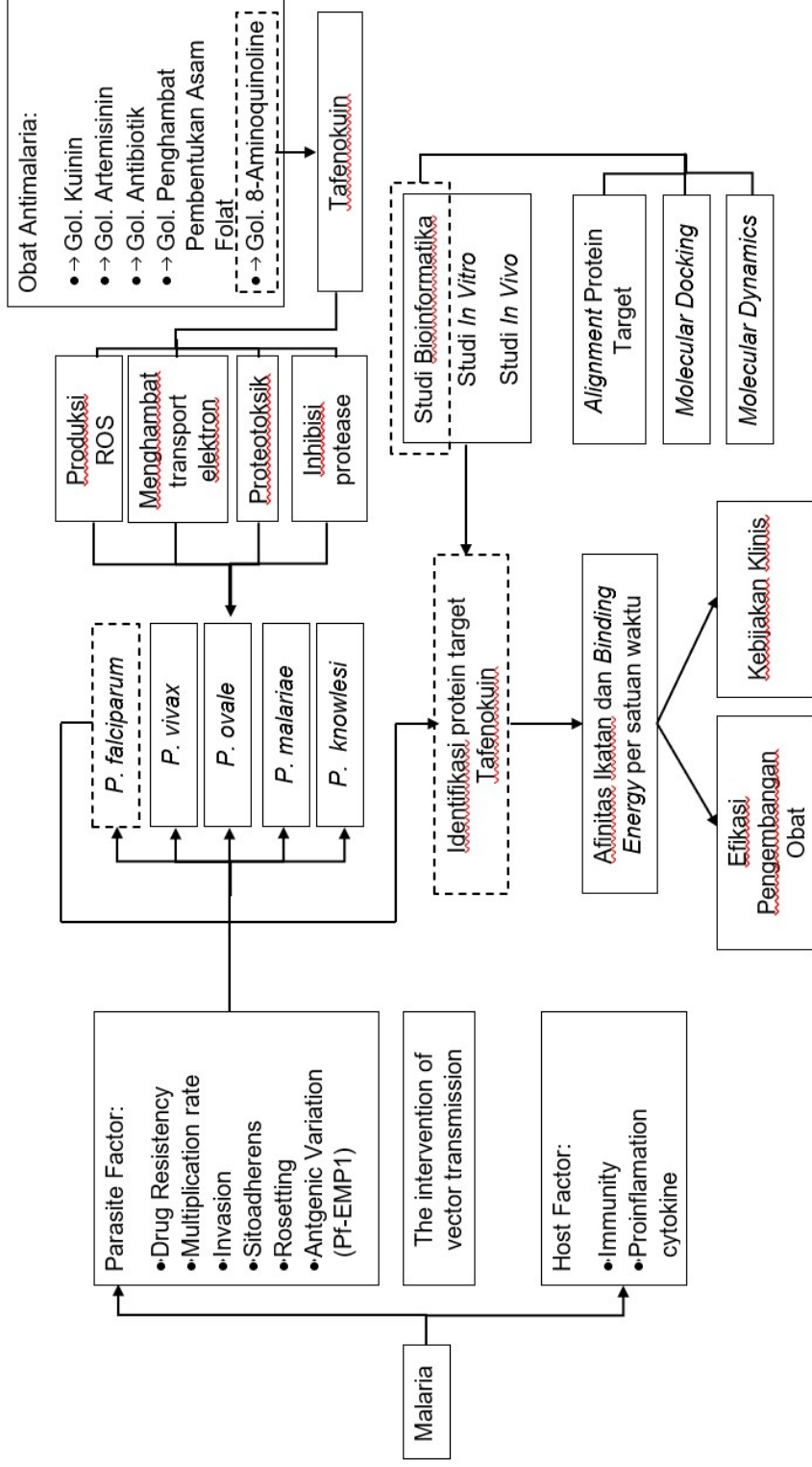
Tabel 2.1 Persamaan dan Perbedaan dengan Penelitian Sebelumnya

| No | Penulis (Tahun)                       | Judul                                                                                                                               | Hasil                                                                                                                                                                                                                                     | Persamaan                                                                                                   | Perbedaan                                                                                                                          |
|----|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Dede Rival Novian (2022)              | Studi <i>In Silico</i> Potensi Antimalaria <i>Passiflora foetida</i>                                                                | Senyawa ligan tanaman <i>Passiflora foetida</i> yaitu Eri-manin dan Deidacilin memiliki potensi antimalaria dengan energi afinitas berturut-turut, -7,6 kkal/mol dan -6,8 kkal/mol, lebih rendah dari kontrol Quinone yaitu -5,4 kkal/mol | Penelitian ini menggunakan metode <i>molecular docking</i> dan berfokus pada spesies <i>P. falciparum</i> . | Tidak terdapat metode analisis lanjutan. Protein target yang digunakan hanya satu protein.                                         |
| 2  | Nurhaida Widiane <i>et al.</i> (2021) | Analisis <i>In Silico</i> Senyawa Hibiscetin <i>Kombucha Rosella</i> sebagai Imunomodulator Sel Imunokompeten pada Penyakit Malaria | Hibiscetin pada <i>Kombucha rosella</i> memiliki potensi dengan meningkatkan aktivitas sel imunokompeten dengan nilai energi afinitas -3,08 kkal/mol dan nilai RMSD 3.32 angstrom                                                         | Penelitian ini menggunakan metode <i>molecular docking</i> sebagai pendekatan <i>in silico</i> .            | Target protein merupakan protein pada <i>Homo sapiens</i> dan tidak terdapat analisis lanjutan dengan simulasi dinamika molekuler. |

| No | Penulis (Tahun)          | Judul                                                                                                                                                                                               | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                 | Persamaan                                                                                                                                                               | Perbedaan                                                                                                                |
|----|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3  | Malau dan Azzahra (2019) | Analisa Docking Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside) terhadap Reseptor Plasmodium <i>falciparum</i> Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) sebagai Anti Malaria                               | Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside) memiliki ketsabilan yang baik untuk menghinibisi protein <i>P. falciparum</i> Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase Enzyme (PfENR) dengan 6 ikatan hidrogen yang terbentuk dan memiliki nilai energi bebas ikatan -10.7 kkal/mol. | Menggunakan metode <i>molecular docking</i> dan sampel yang digunakan struktur protein <i>P. falciparum</i> .                                                           | Tidak terdapat analisis lanjutan <i>molecular dynamics simulation</i> dan hanya menggunakan satu protein sebagai target. |
| 4  | Heikal et al. (2023)     | <i>In Silico Screening and Molecular Dynamics Simulation of Potential Antimalarial Agents from Zingiberaceae as Potential Plasmodium falciparum Lactate Dehydrogenase (PfLDH) Enzyme Inhibitors</i> | Terdapat 5 komponen dari <i>zingiberaceae</i> yang memiliki nilai ikatan bebas lebih rendah dibandingkan dengan ligan kontrol yaitu kloroquin, menjadikan 5 komponen ini berpotensi sebagai inhibitor dari PfLDH                                                      | Menggunakan metode <i>molecular docking</i> dengan AutoDock Vina dan <i>molecular dynamics simulation</i> . Protein target berasal dari struktur <i>P. falciparum</i> . | Parameter analisis yang digunakan berbeda, tidak membahas mengenai MM-PBSA.                                              |

Sumber: (Heikal et al., 2023; Malau & Azzahra, 2019; Novia, 2022; Widiani et al., 2021)

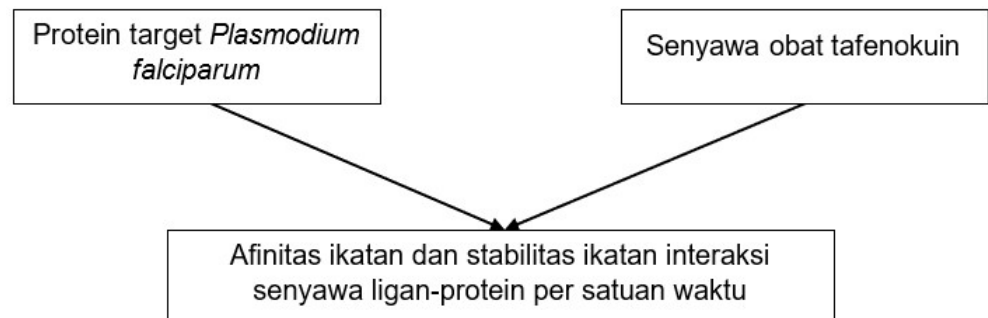
2.3 Kerangka Berpikir



Gambar 2. 9 Bagan Kerangka Teori

Sumber: diolah oleh peneliti

## 2.4 Kerangka Konsep



**Gambar 2. 10 Bagan Kerangka Konsep**

Sumber: diolah oleh peneliti