

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Landasan Teori**

##### **2.1.1 Malaria**

Malaria, sering ditemui di negara-negara beriklim tropis termasuk Indonesia, adalah penyakit infeksi yang juga dikenal dengan berbagai nama seperti demam tropika, demam rawa, demam roma, dan demam pantai. Penyakit ini disebabkan oleh parasit *Plasmodium* sp. yang berkembang biak dalam sel darah merah manusia dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* sp. betina (Sugiarto et al., 2022). Malaria dikategorikan sebagai penyakit *re-emerging*, yang artinya pernah mengalami penurunan kasus namun kini kembali meningkat. Faktor-faktor seperti kondisi alam di daerah endemik dan variasi parasit *Plasmodium* sp., termasuk *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*, dan *Plasmodium malariae*, berkontribusi pada peningkatan ini (Utami et al., 2022). dalam siklus hidupnya, parasit harus melewati dua siklus hidup yaitu pada tubuh nyamuk dan pada manusia sebelum ditularkan. Penyakit ini bisa ditularkan ketika seseorang berkunjung ke wilayah endemiknya. Wilayah tropis merupakan daerah endemik malaria, meskipun saat ini penyakit ini dapat dijumpai di daerah subtropis (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Ketika nyamuk yang mengidap penyakit ini menggigit manusia, parasit tersebut akan berkembang biak di hati inangnya sebelum menyebabkan infeksi dan menghancurkan sel darah merah. Gejala awalnya berupa demam, dan lama kelamaan dapat memengaruhi organ dalam hingga menyebabkan kematian (Weiland, 2023).

##### **2.1.2 Etiologi Malaria**

Malaria disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium*, famili *Plasmodiidae*, orde *Coccidiidae* dan sub-orde *Haemosporiidae* (Wicaksana & Rachman, 2018). Sekarang ini ada sekitar 100 spesies *Plasmodium* yang teridentifikasi yang terdapat pada burung, monyet, binatang melata, dan

manusia. Menurut World Health Organization (WHO), malaria dapat diklasifikasikan menjadi 5 yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium knowlesi* (Mahmud et al., 2020). Tidak menutup kemungkinan seorang dapat terinfeksi oleh lebih dari satu jenis *Plasmodium*. Infeksi demikian disebut infeksi campuran (*mixed infection*). Kasus biasanya paling banyak yakni campuran antara *Plasmodium falciparum* dengan *Plasmodium vivax* atau *Plasmodium malariae* (Al-Subaie, 2021).

a. *Plasmodium falciparum*

*Plasmodium falciparum* merupakan tipe yang sangat beresiko sebab siklus pertumbuhan yang kilat mengganggu sel darah merah serta bisa menutup aliran darah sehingga bisa menyebabkan anemia serta malaria serebral. Malaria ini bisa tumbuh dengan baik di wilayah tropis serta subtropis, serta mendominasi di sebagian negeri semacam Afrika serta Indonesia (Sondo et al., 2021).

b. *Plasmodium vivax*

*Plasmodium vivax* tersebar di wilayah tropis serta subtropis segala dunia. Hidup pada sel darah merah, siklus intim terjalin pada 48 jam. Menimbulkan penyakit tertiana yang ringan dimana demam terjalin tiap 3 hari. Parasit ini dapat dorman di hati manusia “hipnozoit” serta bisa kambuh sehabis sebagian bulan apalagi tahun. Parasit ini lebih sering terlihat pada apusan darah perifer selama infeksi (Soto et al., 2022).

c. *Plasmodium ovale*

*Plasmodium ovale* menyebabkan malaria ovale atau malaria tertiana benigna ovale yang memiliki siklus dorman di hati manusia. Siklus ini mencakup tahap aseksual di tubuh manusia (hati dan darah) dan tahap seksual di dalam nyamuk. Distribusi utama *Plasmodium ovale* adalah di daerah tropis dan subtropis di Afrika Barat dan Afrika Tengah, meskipun ada beberapa laporan infeksi di wilayah lain (Aniweh et al., 2023).

d. *Plasmodium malariae*

*Plasmodium malariae* merupakan penyebab malaria *malariae* atau malaria kuartana (Avichena & Anggriyani, 2023). Dalam siklus hidupnya melewati tahap aseksual di dalam tubuh manusia, khususnya di sel hati dan sel darah merah. Siklus di sel darah merah terjadi selama 72 jam dan menimbulkan demam setiap empat hari, serta tahap seksual di dalam nyamuk. Tahap aseksual menghasilkan merozoit yang memecah sel darah merah dan menyebabkan gejala malaria. *Plasmodium malariae* ditemukan di daerah tropis dan subtropis, terutama di Afrika dan Asia Tenggara (Avichena & Anggriyani, 2023). Meskipun kejadian infeksi *Plasmodium malariae* lebih jarang daripada beberapa spesies *Plasmodium* lainnya, infeksi dapat berlangsung dalam jangka waktu yang lama, dan penyakit ini dapat menyebabkan malaria berkepanjangan.

e. *Plasmodium knowlesi*

*Plasmodium knowlesi* dapat ditemukan pada monyet ekor panjang di hutan-hutan Asia Tenggara, termasuk Malaysia, Indonesia, Thailand, dan Filipina. *Plasmodium knowlesi* sebelumnya dianggap sebagai parasit yang hanya menginfeksi primata, khususnya monyet ekor panjang. Namun, pada awal abad ke-21, dilaporkan bahwa spesies ini juga dapat menyebabkan infeksi malaria pada manusia, terutama di Malaysia dan beberapa wilayah Asia Tenggara. Gejala malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium knowlesi* mirip dengan gejala malaria yang disebabkan oleh spesies lainnya, termasuk demam, menggigil, sakit kepala, dan mialgia (nyeri otot). Siklus perkembangannya sangat cepat bereplikasi 24 jam dan dapat menjadi sangat parah (Jajosky et al., 2023).

### 2.1.3 Epidemiologi Malaria

Berdasarkan laporan data terbaru Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tentang perkembangan epidemiologi malaria secara global, menurut laporan malaria dunia tahun 2022, jumlah kasus malaria kembali

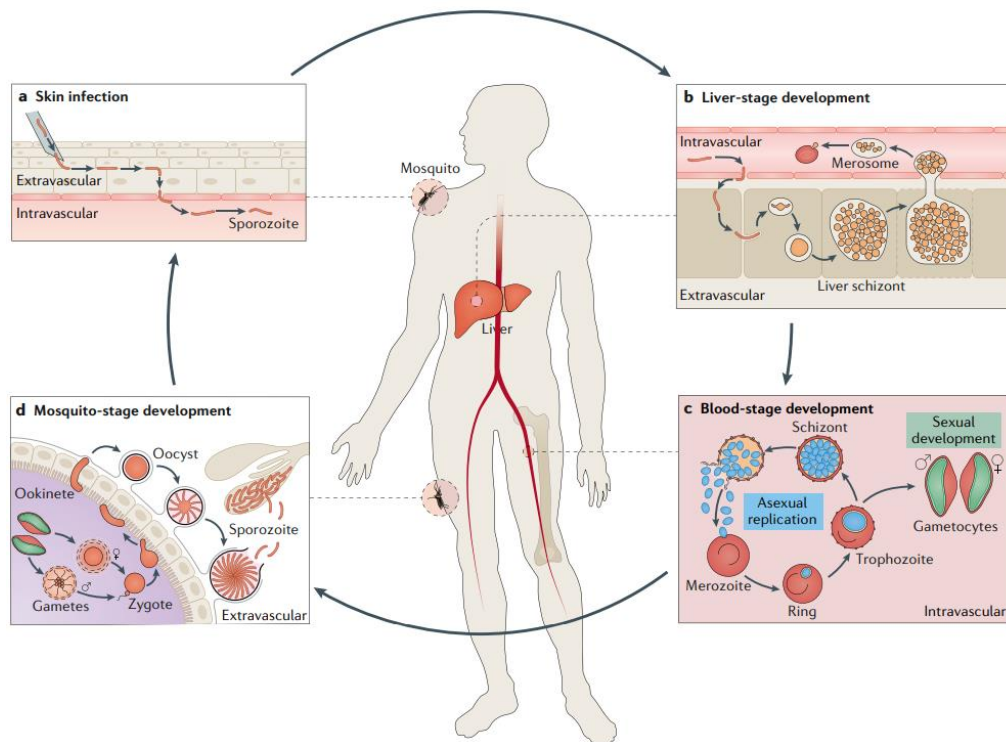
meningkat pada tahun 2021 (menjadi 247 juta), meskipun kejadian kasus tetap stabil menyusul peningkatan dari tahun sebelumnya. Demikian pula, kematian akibat malaria meningkat pada tahun 2020 dibandingkan tahun 2019, namun kemudian sedikit menurun pada tahun 2021 (González-Sanz et al., 2023). Berdasarkan data dari laporan kinerja 2022, kasus malaria di Indonesia pada tahun 2021 sebanyak 304.607 kasus, dengan kasus tertinggi terjadi di Provinsi Papua sebanyak 275.243 kasus, disusul dengan Provinsi NTT sebanyak 14.684 kasus (Kementerian Kesehatan RI, 2022). Di Indonesia, beberapa daerah endemik malaria antara lain adalah Papua, Papua Barat, Nusa Tenggara Timur, dan Maluku dengan angka kejadian tertinggi berada di Papua dengan Annual Parasite Incidence (API) 64,03 (UNICEF, 2022).

#### **2.1.4 Siklus Hidup**

Proses siklus hidup *Plasmodium falciparum*, parasit yang bertanggung jawab atas malaria, meliputi berbagai tahapan. Awalnya, sporozoit *Plasmodium falciparum* menembus kulit saat nyamuk terinfeksi menyedot darah, bergerak melalui kapiler darah setelah masuk ke kulit. Sporozoit ini kemudian mengalir bersama darah menuju hati, dimana mereka menginvasi dan menginfeksi hepatosit. Di dalam hepatosit, sporozoit menjalani siklus replikasi aseksual, menghasilkan ribuan merozoit di dalam skizon hati. Merozoit ini keluar dari hepatosit dan masuk ke dalam darah dengan bantuan struktur merosom yang terikat membran. Setelah berada di aliran darah, merozoit menyerang sel darah merah, memulai siklus parasitik intra-eritrositik (Tripathi et al., 2023).

Dalam sel darah merah, *Plasmodium falciparum* melanjutkan replikasi aseksualnya, berubah dari tahap cincin menjadi trofozoit dan akhirnya skizon. Skizon yang matang akan pecah, melepaskan merozoit baru yang memulai siklus replikasi lain dan membentuk gametosit jantan dan betina. Nyamuk *Anopheles* betina yang menghisap darah dari manusia terinfeksi akan mengambil gametosit ini. Proses selanjutnya

terjadi dalam tubuh nyamuk, dimana gametosit jantan dan betina menjalani gametogenesis di usus nyamuk, menghasilkan zigot yang berubah menjadi ookinet motil. Ookinet ini melintasi epitel usus tengah dan membentuk ookista di bawah lamina basal. Dalam ookista, sporozoit baru terbentuk dan, setelah pecah, mereka memasuki hemolimfa dan kemudian menyerang kelenjar ludah nyamuk. Sporozoit ini kemudian siap untuk ditularkan ke manusia lain melalui gigitan nyamuk, menyelesaikan siklus hidup yang kompleks dari parasit malaria. Siklus hidup ini dijelaskan secara lebih detail melalui diagram alur seperti yang diuraikan di bawah ini (Venugopal et al., 2020).



Gambar 2. 1 Siklus Hidup *Plasmodium* (Venugopal et al., 2020).

### 2.1.5 Penyebaran dan Penularan Malaria

Siapa pun dapat terinfeksi malaria, namun sebagian besar kasus ditemukan atau terjadi pada orang yang tinggal atau bepergian ke daerah endemis, dimana saat ini malaria menjadi masalah di daerah tropis atau subtropis terutama di Asia.

Malaria disebarkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi parasit *Plasmodium* (Guleria et al., 2021). Saat seseorang digigit nyamuk yang membawa parasit malaria, parasit tersebut masuk ke aliran darah yang kemudian dibawa ke hati dan akan berkembang biak. Malaria juga dapat disebarkan melalui transfusi darah dari orang yang terinfeksi. Malaria tidak menular dan seseorang tidak dapat tertular dari kontak fisik dengan seseorang yang menderita malaria (Savi, 2022).

### **2.1.6 Patogenesis dan Patofisiologi Malaria**

Parasit malaria menyerang dua jenis inang: manusia dan nyamuk *Anopheles* betina. Di dalam tubuh manusia, parasit mengalami perkembangan awal dan multiplikasi di hepatosit, dalam tahapan yang disebut siklus hepatik atau pre-eritrositik (Tripathi et al., 2023). Selama fase aseksual ini di sel darah merah, *Plasmodium falciparum* mengubah struktur sel tersebut untuk mendukung pertumbuhannya. Salah satu adaptasi yang dilakukan adalah pembentukan "rosettes," dimana sel darah merah yang terinfeksi melekat pada sel yang tidak terinfeksi, mengakibatkan hambatan sirkulasi darah dan pembentukan sumbatan mikrovaskular, yang berkontribusi pada gejala malaria yang lebih parah (Tripathi et al., 2023).

Selanjutnya, eritrosit yang mengandung *Plasmodium falciparum* matang menempel pada endotel mikrovaskuler, proses yang dikenal sebagai *cytoadherence*. Fenomena ini penting dalam patofisiologi *Plasmodium falciparum*, di mana parasit mengekspresikan molekul yang memungkinkan mereka menempel pada dinding pembuluh darah. Ini menyebabkan inflamasi dan kerusakan pada pembuluh darah, serta membantu parasit menghindari sistem imun. Ketika sel darah merah terinfeksi menempel pada dinding pembuluh darah di organ vital seperti otak, limpa, dan hati, kondisi ini disebut sekuestrasi. Sekuestrasi memungkinkan parasit menghindari sirkulasi darah dan degradasi oleh limpa (Tripathi et al., 2023).

Eritrosit yang terinfeksi kemudian melepaskan merozoit yang melanjutkan siklus dengan menginfeksi eritrosit lain, memicu gejala malaria.

Patofisiologi malaria terjadi akibat destruksi eritrosit, pelepasan parasit dan sisa eritrosit ke dalam sirkulasi, serta reaksi tubuh terhadap infeksi. Pada infeksi *Plasmodium falciparum*, terjadi sekuestrasi eritrosit di mikrosirkulasi organ vital, termasuk di otak yang dapat menyebabkan komplikasi serius seperti malaria serebral, mengganggu aliran mikrosirkulasi dan metabolisme jaringan (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Setelah menginvasi eritrosit, parasit berkembang dengan mengonsumsi protein intraseluler, terutama hemoglobin, dan mengubah membran eritrosit menjadi lebih antigenik dan kurang fleksibel. Eritrosit yang terinfeksi juga dapat melekat pada eritrosit lain, baik yang terinfeksi maupun yang tidak, membentuk rosette dan aglutinasi. Proses-proses ini merupakan bagian dari patogenesis malaria falciparum (Lee et al., 2019).

Respon awal terhadap infeksi *Plasmodium* melibatkan mekanisme pertahanan nonspesifik, dengan pelepasan sitokin proinflamasi dan aktivasi makrofag. Ini mengakibatkan respon inflamasi, demam, dan efek patologis lainnya. Suhu di atas 40°C dapat merusak parasit matang pada infeksi yang tidak diobati, efek ini mensinkronkan siklus parasit dan menghasilkan demam periodik, yang menjadi ciri khas infeksi malaria (Chandley et al., 2023).

#### **2.1.6.1 Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis yang muncul sebagai akibat dari malaria bergantung pada kondisi imun masing-masing orang dan tingginya tingkat penularan. Gejala yang mungkin muncul antara lain demam tinggi, menggigil, berkeringat dan sakit kepala, muntah, dan dalam beberapa kasus dapat berkembang menjadi penyakit kuning (kulit dan mata menguning), anemia, kelainan pada pembekuan darah, hingga syok (Latifah et al., 2020). Siklus menggigil, demam, dan berkeringat yang terjadi setiap satu, dua, atau tiga hari merupakan indikator malaria yang baik pada seseorang yang baru kembali dari daerah tropis. Waktu antara gigitan nyamuk menular dan perkembangan gejala malaria biasanya berkisar antara 10 hari hingga 4

minggu tergantung pada jenis *Plasmodium* yang terlibat, meskipun seseorang mungkin merasa sakit paling cepat 7 hari atau paling lambat 1 tahun kemudian (Milner, 2018).

### 2.1.7 Diagnosis Malaria

Malaria dapat berlangsung selama tiga hingga lima tahun dan dapat menyebar jika tidak diobati, juga tergantung pada penyebabnya terutama pada kelompok rentan seperti anak-anak, wanita hamil, pasien dengan sistem imun lemah dan pasien splenektomi. Oleh karena itu, perlu dilakukan tes laboratorium untuk malaria untuk memastikan temuan klinis. Pembuktian penyakit malaria dapat dilakukan secara langsung dengan menggunakan metode analisis mikroskopik, tes cepat / *Rapid Diagnostic Test*, dan tes molekuler atau secara tidak langsung dengan menggunakan metode *indirect immunofluorescence* dan ELISA (Juki & V<sup>~</sup>, 2019).

Standar emas untuk diagnosis malaria adalah dengan metode mikroskop cahaya dari apusan darah yang diwarnai oleh Giemsa. Temuan negatif pada pasien yang menunjukkan gejala tidak menyingkirkan kemungkinan malaria, namun pemeriksaan apusan harus diulang tiga kali dengan interval 12-24 jam jika penyakit tersebut masih dicurigai (Juki & V<sup>~</sup>, 2019).

Metode lain yang dapat digunakan adalah *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Metode ini lebih sensitif dan spesifik dibandingkan semua metode konvensional dalam mendeteksi penyakit malaria. Metode ini dapat mendeteksi di bawah satu parasit/ $\mu$ L. namun hanya mengkonfirmasi adanya asam nukleat parasit (Juki & V<sup>~</sup>, 2019).

Diagnosis malaria yang cepat dan akurat merupakan bagian integral dari pengobatan yang tepat bagi orang yang terkena dampak dan sebagai salah satu upaya pencegahan penyebaran infeksi lebih lanjut di masyarakat (Juki & V<sup>~</sup>, 2019).

### 2.1.8 Obat Antimalaria

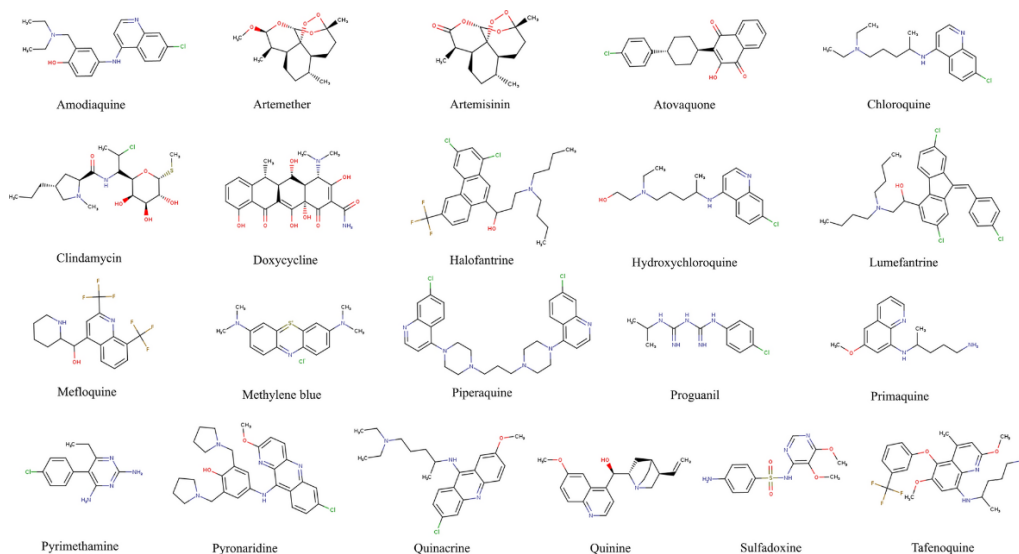
Indonesia, sebagai negara tropis di Asia Tenggara, memiliki risiko tinggi penularan malaria (Sugiarto et al., 2022). Karena itu, upaya pemberantasan malaria masih menjadi fokus utama bagi WHO dan pemerintah Indonesia, mengingat tingginya tingkat infeksi dan kematian akibat penyakit ini. Pemerintah Indonesia berusaha keras dalam mengatasi malaria melalui penggunaan insektisida, vaksinasi, dan pengobatan antimalaria. Penggunaan obat antimalaria menjadi salah satu aspek krusial, dimana obat idealnya efektif melawan semua jenis dan tahapan parasit, dengan efek samping minimal dan toksisitas rendah. Namun, kendala seperti resistensi vektor terhadap insektisida, kesulitan dalam pembuatan vaksin, dan resistensi terhadap obat antimalaria (baik obat tunggal maupun kombinasi), menghambat upaya pemberantasan malaria (Rasmussen et al., 2022).

Beberapa jenis *Plasmodium* telah menunjukkan resistensi terhadap berbagai obat antimalaria seperti klorokuin, primaquin, sulfadoksin + pirimetamin, amodiakuin, artemisinin, dan meflokuin (Mahmud et al., 2020). Hal ini mengurangi efektivitas obat dan menyulitkan penyembuhan. Oleh karena itu, pemahaman mengenai interaksi molekuler antara obat dan protein *Plasmodium* sangat diperlukan.

Obat antimalaria dibagi dalam beberapa klasifikasi berdasarkan kategori tertentu. Berdasarkan bagaimana obat bekerja pada *Plasmodium*, obat antimalaria digolongkan menjadi : obat yang bekerja pada fase skizontisida darah (*blood schizonticide*), obat yang bekerja pada fase skizontisida jaringan (*tissue schizonticide*), obat yang bekerja pada fase gametosit (*gametocide*), dan obat yang bekerja pada fase sporontosit (*sporontocide*) (Latifah et al., 2020).

Berdasarkan cara kerjanya, obat antimalaria terbagi menjadi enam golongan, yaitu: golongan kuinin (klorokuin, meflokuin, amodiakuin), penghambat pembentukan asam folat (sulfadoksin, pirimetamin), antibiotik (tetrasiklin, doksisisiklin, kloramfenikol), artemisinin (artemisinin, artemether,

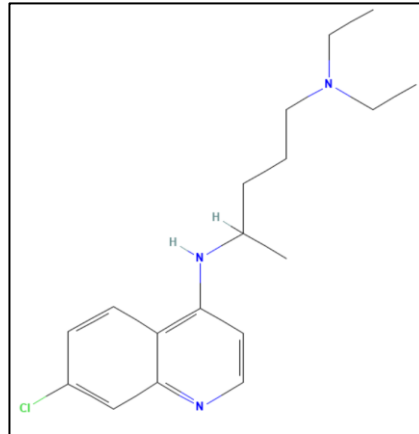
artesunat), miscellaneous (atovaquon, lumefantrin, halofantrin), dan 8-aminoquinoline (primaquine, tafenoquine)(Na-Bangchang & Karbwang, 2019). Jenis-jenis obat antimalaria yang sudah diakui dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Daftar obat antimalaria yang disetujui WHO(Tripathi et al., 2023)

### 2.1.8.1 Obat Golongan Kuinin/Klorokuin

Klorokuin [7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino) quinoline: adalah agen antimalaria sintetis amina tersier basa lemah yang merupakan turunan 4-aminoquinoline. Memiliki cincin quinoline dengan rantai samping yang identik dengan quinacrine. Atom klorin di posisi ketujuh tampaknya penting untuk aktivitas antimalaria dari semua antimalaria 4-aminoquinoline(Latifah et al., 2020).



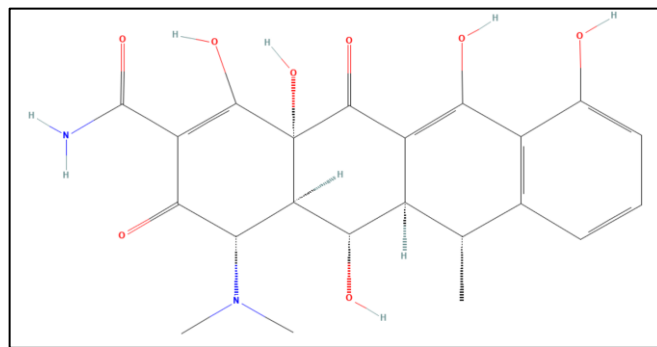
Gambar 2. 3 Struktur 2D Klorokuin (PubChem, 2023c)

Klorokuin memiliki tingkat efektivitas dan aksi yang cepat untuk melawan fase aseksual eritrositik dari *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium malariae*. Mekanisme aksi dan resistensi klorokuin belum sepenuhnya dijelaskan, namun beberapa sumber memperkirakan mekanisme klorokuin adalah dengan menghambat pembentukan hematin  $\beta$ -43 di vakuola parasit dan penghambatan berbagai enzim seperti enzim oksidase, heme polimerase, fosfolipase, dan *glutathione-S transferase* (Tse et al., 2019). Klorokuin menekan enzim heme-polimerase dari parasit yang berfungsi untuk mengubah toksin heme menjadi hemozoin non-toksik yang dihasilkan dari akumulasi heme beracun di dalam tubuh parasit yang kemudian menyebabkan kematian parasit (Schrezenmeier & Dörner, 2020).

#### 2.1.8.2 Obat Golongan Antibiotik/Doksisiklin

Doksisiklin merupakan antibiotik spektrum luas yang merupakan inhibitor sintesis protein dengan cara menghambat mRNA dan tRNA (Saifi, 2013). Doksisiklin melawan semua spesies parasit malaria. Ia berikatan dengan subunit ribosom bakteri dan parasit, menghentikan sintesis protein yang diperlukan untuk perkembangan dan reproduksi parasit. Selain itu, doksisiklin juga dapat memiliki efek antibakteri terhadap infeksi sekunder yang terjadi selama infeksi malaria.

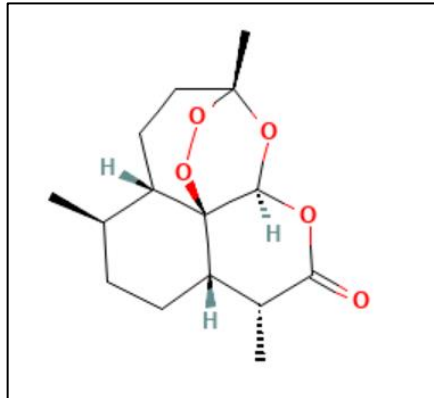
Doksisiklin memiliki cincin siklik dengan atom karbon yang membentuk kerangka utama molekul. Terdapat gugus hidroksil (OH) dan metoksil (OCH<sub>3</sub>) pada beberapa posisi pada cincin tersebut. Struktur ini memberikan doksisiklin kemampuan untuk berinteraksi dengan ribosom parasit malaria dan menghentikan sintesis protein yang diperlukan untuk pertumbuhan dan reproduksi parasit (Latifah et al., 2020).



Gambar 2. 4 Struktur 2D Doksisiklin (PubChem, 2023d)

### 2.1.8.3 Obat Golongan Artemisinin

Artemisinin adalah molekul seskuiterpen yang mengandung molekul seskuiterpen termasuk hidrogen, karbon, dan oksigen tetapi tidak memiliki atom nitrogen. Merupakan obat yang memiliki spesifitas stadium yang luas, aktif melawan fase gametosit. Artemisinin memiliki cincin peroksida dalam strukturnya yang disebut endoperoksid. Cincin peroksida ini merupakan karakteristik utama dari senyawa artemisinin dan berkontribusi pada aktivitas antimalaria. Senyawa ini bekerja dengan cara menghasilkan radikal bebas yang merusak membran parasit malaria, mengganggu fungsi seluler, dan akhirnya menyebabkan kematian parasit (Latifah et al., 2020).



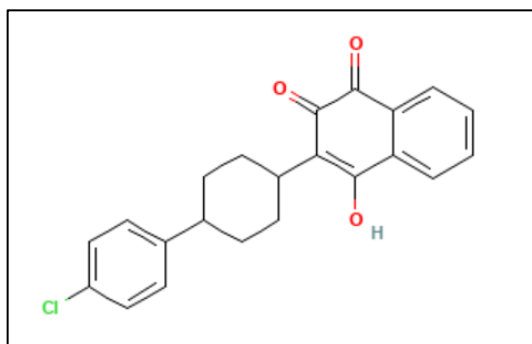
Gambar 2. 5 Struktur 2D Artemisinin (PubChem, 2023a)

#### 2.1.8.4 Obat Golongan Miscellaneous/Atovaquone

Atovaquone (2-(trans-4-(p-chlorophenyl)cyclohexyl)-3-hydroxy-1,4-naphthoquin) merupakan obat antimalaria yang efektif terhadap beberapa spesies *Plasmodium*, termasuk *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* (PubChem, 2023b).

Atovaquone bekerja dengan menghambat enzim sitokrom bc1 dalam mitokondria parasit malaria. Enzim ini diperlukan untuk proses produksi energi, khususnya sintesis ATP (adenosine triphosphate). Dengan mengganggu fungsi mitokondria dan produksi energi parasit, atovaquone menghentikan pertumbuhan dan replikasi parasit malaria (Munro & McMorran, 2022).

Atovaquone memiliki kerangka karbon dengan beberapa gugus fungsional yang terikat, termasuk gugus hidroksil (OH) pada salah satu ujung molekul. Struktur ini berkontribusi pada aktivitas antimalaria dari atovaquone (Tse et al., 2019).

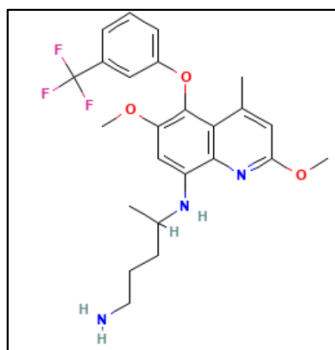


Gambar 2. 6 Struktur 2D Artemisinin (PubChem, 2023a)

### 2.1.8.5 Obat Golongan 8-Aminoquinolone/Tafenoquine

Tafenoquine/Tafenokuin dalam bahasa Indonesia merupakan turunan 8-aminoquinoline yang disetujui oleh FDA pada 2018 sebagai antimalaria dan sebagai pengobatan radikal untuk *Plasmodium vivax* dengan aktivitas terhadap semua tahapan siklus hidup *Plasmodium vivax* (Dean & Kane, 2020).

Nama kimia tafenoquine suksinat adalah 8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-2,6dimetoksi-4-metil-5-[3-(trifluorometil)fenoksi]kinolin suksinat. Rumus molekul tafenoquine suksinat adalah  $C_{24}H_{28}F_3N_3O_3 \cdot C_4H_6O_4$ , dan massa molekulnya adalah 581,6 sebagai garam suksinat (463,5 sebagai basa bebas) (Hamerly et al., 2019). Rumus struktural ditunjukkan di bawah ini.



Gambar 2. 7 Struktur 2D Tafenoquine (PubChem, 2023e)

Tafenoquine adalah obat kedua dari jenisnya (dengan aktivitas hypnozoitocidal) yang disetujui oleh FDA (Mayence & Eynde, 2019). Obat pertama adalah primaquine, disetujui pada tahun 1952. Karena waktu paruhnya yang lebih lama, tafenoquine dapat diberi dengan dosis yang lebih jarang daripada primaquine, yang dapat meningkatkan kepatuhan dalam konsumsi obat. Tafenoquine aktif terhadap berbagai bentuk parasit malaria: tahap pra-eritrositik (tahap hati), tahap eritrositik (sel darah merah, bentuk aseksual), dan gametosit (bentuk seksual) (Dean & Kane, 2020). Dengan menargetkan tahap preeritrositik, tafenoquine mencegah parasit mengembangkan bentuk eritrositik dan menghentikan perkembangan penyakit. Namun, hingga saat ini target molekuler tafenoquine tidak

diketahui. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa obat tersebut dapat menghambat polimerisasi hematin, yang membunuh parasit, dan juga menyebabkan sel darah merah menyusut (Dean & Kane, 2020). Diperkirakan juga bahwa tafenoquine memiliki banyak metabolit yang berbeda untuk menargetkan berbagai tahap parasit. Sumber lain menjelaskan bahwa Tafenoquine bekerja dengan mengikat DNA protozoa atau parasit dan mencegah produksi DNA dan RNA serta sintesis protein. Obat ini terbukti menurunkan risiko kekambuhan pada pasien dengan infeksi *Plasmodium vivax*. Tafenoquine juga efektif sebagai profilaksis terhadap malaria bagi wisatawan ke daerah dengan risiko tinggi penularan malaria ("Tafenoquine," 2019).

### **2.1.9 Metode Identifikasi Protein**

Identifikasi interaksi antar protein merupakan suatu langkah yang penting untuk memahami bagaimana protein bekerja bersama secara terkoordinasi dalam sel untuk melakukan fungsi seluler (Setiawan & Irawan, 2017). Identifikasi protein penting untuk melihat fungsi protein pada tiap-tiap individu, membentuk berbagai jalur seluler serta keterlibatannya dalam perkembangan penyakit pada individu. Proses identifikasi protein secara langsung juga berguna untuk mengidentifikasi dan memprediksi fungsi protein melalui kompleks multimerik protein dan jalur biologisnya yang kemudian dapat diaplikasikan untuk desain obat. Metode identifikasi protein dapat dilakukan dengan berbagai pendekatan, termasuk eksperimen laboratorium dan analisis komputasi (Setiawan & Irawan, 2017).

#### **2.1.9.1 Identifikasi Protein Metode Komputasi**

Metode identifikasi protein secara komputasi adalah pendekatan ilmiah yang menggunakan perangkat lunak dan algoritma komputer untuk mengidentifikasi dan menganalisis sekuens protein dari data biologis yang tersedia (Navarro & Ventura, 2022). Metode ini sangat penting dalam bioinformatika karena memungkinkan para peneliti untuk menganalisis data

biologis dalam skala besar, seperti sekuens genomik dan proteomik, yang seringkali tidak dapat diolah dengan cara konvensional (Setiawan & Irawan, 2017). Proses identifikasi protein secara komputasi umumnya mencakup beberapa langkah, di antaranya:

**Pengumpulan Data:** Data yang digunakan dalam identifikasi protein dapat berasal dari berbagai sumber, termasuk basis data protein publik seperti UniProt, Swiss-Prot, Protein Data Bank dan Gene Bank. Data ini dapat berupa sekuens protein, struktur tiga dimensi, atau informasi lain yang relevan (Ischak et al., 2023).

**Pencarian dan Porositas:** Dalam langkah ini, algoritma pencarian digunakan untuk mencari kesamaan sekuens protein yang dikenal (biasanya yang sudah teridentifikasi dengan pasti) dengan sekuens protein yang tidak diketahui. Algoritma seperti BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) sering digunakan dalam tahap ini untuk mencari sekuens yang mirip dengan *database* referensi (Ischak et al., 2023).

**Analisis Sekuens:** Setelah sekuens protein yang mirip telah ditemukan, langkah berikutnya adalah menganalisis fitur dan karakteristik sekuens tersebut. Ini bisa melibatkan identifikasi domain protein, struktur sekunder, dan motif konservatif yang menunjukkan fungsi atau karakteristik tertentu (Ischak et al., 2023).

**Model Prediksi:** Metode ini mencakup prediksi struktur tiga dimensi protein jika struktur eksperimentalnya tidak tersedia. Prediksi dilakukan dengan menggunakan algoritma berbasis pemodelan molekuler, seperti metode homologi atau pemodelan threading (Ischak et al., 2023).

**Validasi:** Setelah proses prediksi selesai, langkah terakhir adalah melakukan validasi terhadap hasilnya. Validasi dapat dilakukan dengan berbagai cara, seperti analisis fungsional atau eksperimen biokimia untuk memastikan prediksi yang diberikan benar dan relevan (Ischak et al., 2023).

### 2.1.10 Metode *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics*

Di era teknologi dan informasi saat ini, komputasi dan pengolahan data menjadi lebih canggih, mempengaruhi juga kemajuan dalam bidang komputasi biologi. Komputasi biologi adalah ilmu yang memadukan biologi dan teknologi komputasi dengan model matematika untuk analisis dan simulasi fenomena biologis. Dalam kedokteran, komputasi biologi sangat penting untuk analisis *in silico*, yang memungkinkan pemahaman hingga simulasi fenomena biologis secara komputerisasi. Bidang ini termasuk simulasi molekuler dan pemodelan struktur protein, dengan bioinformatika sebagai salah satu area yang sedang berkembang.

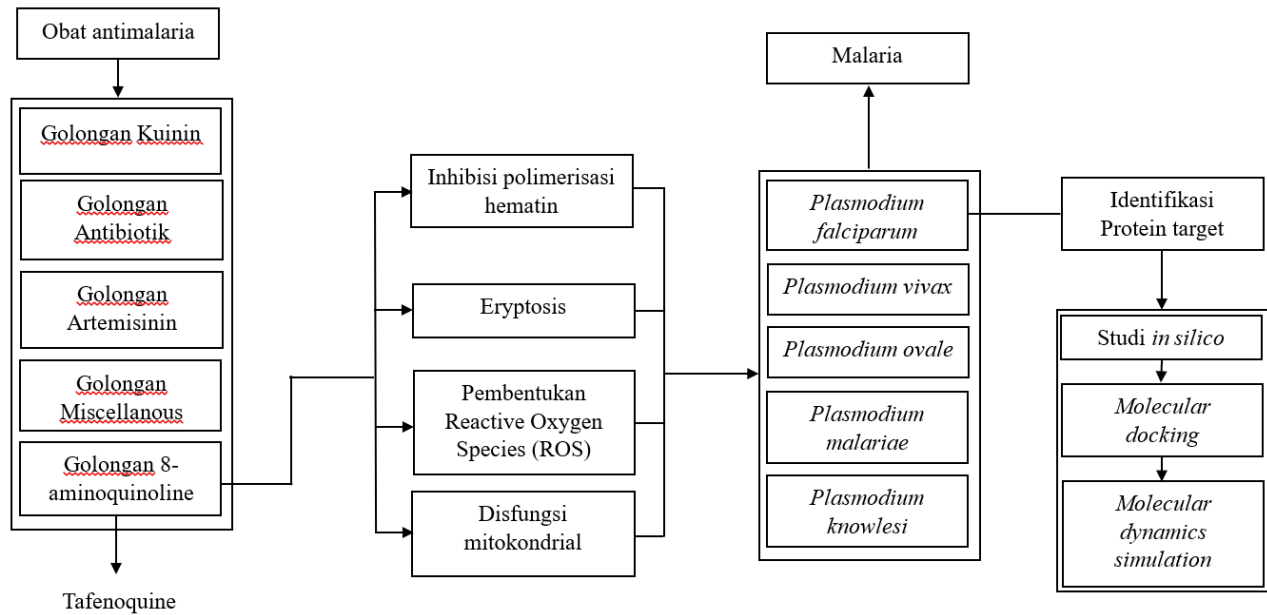
Salah satu aspek kunci dalam bioinformatika adalah *molecular docking*, yang merupakan metode genetika untuk menentukan interaksi antara dua molekul, yaitu reseptor dan ligan. *Molecular docking* berupaya meniru interaksi ligan dengan protein target dalam percobaan *in-vitro*. Metode ini dibagi menjadi tiga berdasarkan fleksibilitas molekul, yaitu *Rigid Docking*, *Semi-Flexible Docking*, dan *Flexible Docking* (Guleria et al., 2021). *Docking* bertujuan untuk mencapai konformasi optimal antara protein dan ligan. Ini berguna untuk mempelajari obat atau interaksi protein dengan reseptor, mengidentifikasi situs aktif pada protein, dan menemukan geometri terbaik kompleks ligan-reseptor (Setiawan & Irawan, 2017).

*Docking* adalah langkah awal dalam penemuan obat berbasis komputasi, mencari situs pengikatan ligan protein. Metode komputasi ini memecahkan masalah struktur protein dan mendukung penemuan obat rasional dengan pengetahuan tentang struktur tiga dimensi. Selain itu, pendekatan komputasi ini mengurangi biaya dan waktu, serta mempermudah perhitungan kompleks dalam rekombinasi. Pengembangan algoritma *docking* yang efisien sangat bermanfaat dalam perancangan obat baru (Guleria et al., 2021) (Ibrahim et al., 2022).

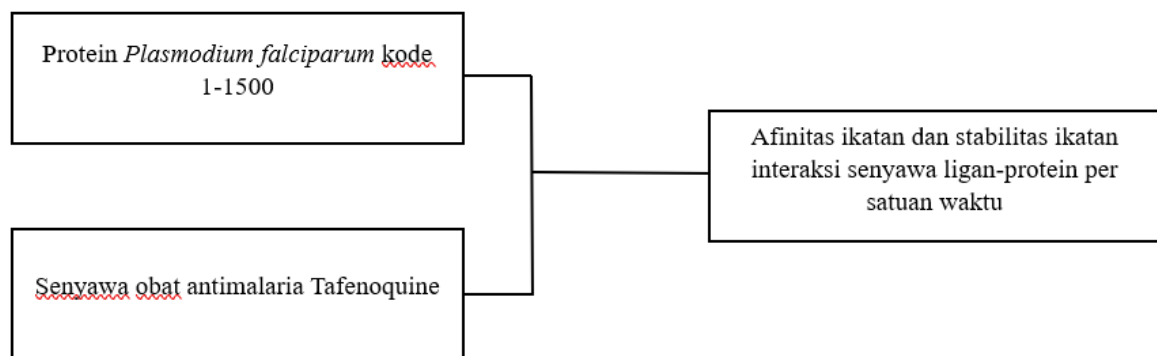
*Molecular dynamics* atau dinamika molekuler adalah program komputasi yang memprediksi gerakan atom dalam sistem molekuler, berdasarkan model fisika dan interaksi interatomik (Scott A. Hollingsworth &

Ron O. Dror, 2018). Metode ini dapat menangkap berbagai proses biomolekuler seperti perubahan konformasi, pengikatan ligan, dan respons biomolekul terhadap gangguan (Scott A. Hollingsworth & Ron O. Dror, 2018). Proses dinamika molekuler ini menggunakan beberapa prosedur antara lain *system minimization*, *heating*, dan *quillibration* kemudian kompleks antara ligan-protein akan disimulasikan pada periode waktu yang telah diatur (Awaluddin et al., 2021). Tahapan-tahapan dalam pelaksanaan simulasi dinamika molekuler meliputi penyiapan topologi dengan cara mengubah format file protein target dengan ligan dari hasil *docking* menjadi format file yang bisa dibaca oleh *software* yang digunakan, penyiapan *box* dan solvasi, minimisasi energi, ekuilibrisasi sistem, produksi simulasi dinamika molekuler, dan analisis. Amber20 merupakan perangkat yang digunakan dalam melakukan proses simulasi dinamika molekuler dan fleksibilitas struktur protein akan dikalkulasikan menggunakan parameter *root mean square-fluctuation* / RMSF (Radwan & Mahrous, 2020) (Awaluddin et al., 2021).

## 2.2 Kerangka Berpikir



Gambar 2. 8 Kerangka Teori



Gambar 2. 9 Kerangka Konsep