

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Landasan Teori**

#### **2.1.1 *Phyllanthus niruri***

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 et al., 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 et al., 2018). Genus *Phyllanthus* telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai aktivitas farmakologis seperti antimikroba, antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antiplasmodial, antivirus, diuretik, dan hepatoprotektif (Kaur et al., 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 et al., 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).

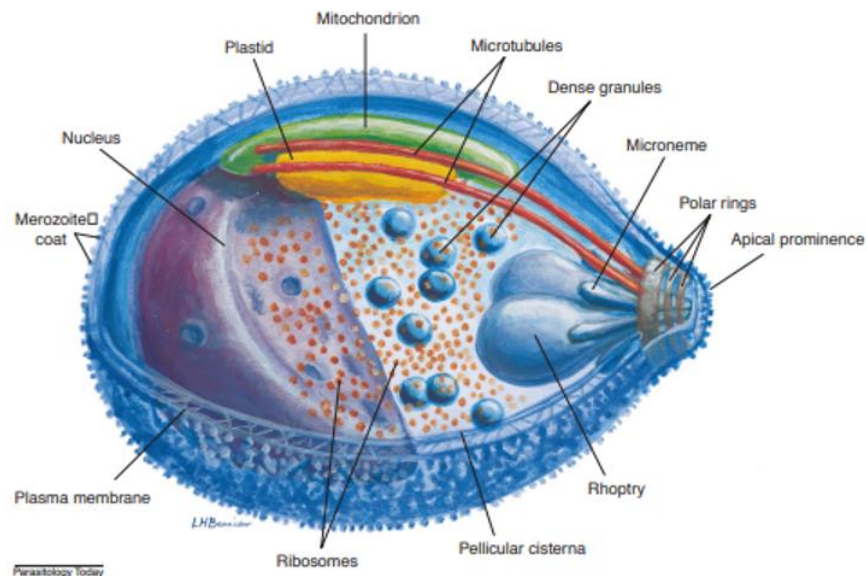
Studi *in-vivo* dan *in-vitro* menunjukkan bahwa ekstrak *P. niruri* menunjukkan sifat *antiplasmodial*. Hal ini mungkin disebabkan oleh kandungan ekstrak *P. niruri* yang kaya akan terpen. Ekstrak metanol menunjukkan tindakan kemosupresif yang sebanding dengan klorokuin dan menunjukkan aktivitas profilaksis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

### **2.1.2 Plasmodium falciparum**

Malaria adalah penyakit yang ditularkan oleh nyamuk dan disebabkan oleh lima jenis protozoa: *Plasmodium falciparum* (*P. 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. (Ashley et al., 2018).

Terdapat lima spesies dari genus *Plasmodium* yang diketahui menyebabkan malaria pada manusia. Vektor bagi *Plasmodium* sp. 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 et al., 2018).



**Gambar 2.1 Struktur *Plasmodium falciparum* (Bannister et al., 2000)**

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 et al., 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 et al., 2018; Milner, 2018). Penelitian

menunjukkan bahwa gejala klinis lebih banyak disebabkan oleh tahap-tahap aseksual dari replikasi parasit di dalam darah manusia (Plewes et al., 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 et al., 2019; "Severe Malaria," 2014).

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 Molecular Docking**

*Molecular Docking* atau penambatan molekuler adalah metode analisis konformasi dan orientasi molekul ke tempat pengikatan target makromolekul. Teknik *docking* molekul 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 docking molekuler beberapa dekade terakhir, di antaranya AutoDock, AutoDock Vina, DockThor, GOLD, FlexX, dan Docker Virtual Molegro (azad, pedro, veronika salmanso).

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 docking molekuler adalah mendapatkan struktur target, yang biasanya merupakan makromolekul (protein, DNA, atau RNA). Struktur target ini dapat didapatkan dari Protein Data Bank (PDB). Kemudian, 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.

#### **2.1.4 *Molecular Dynamics***

Simulasi dinamika molekuler (*Molecular dynamics simulation*) adalah program komputasi yang memprediksi setiap atom dalam protein atau sistem molekuler lainnya bergerak dalam satuan waktu tertentu yang bergerak 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. Di samping itu, simulasi dinamik molekuler juga memprediksi respons biomolekul hingga tingkat atom terhadap berbagai gangguan seperti mutasi, fosforilasi, protonasi, atau penambahan atau penghapusan ligan. Pemanfaatan simulasi dinamik molekuler digunakan secara kombinasi dengan berbagai tehnik 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). Simulasi dinamika molekular pertama dilakukan pada akhir tahun 1950-an pada molekul gas. Sedangkan, simulasi dengan menggunakan protein pertama kali dilakukan pada akhir tahun 1970-an. Penggunaan simulasi dinamika molekular meningkat dalam beberapa tahun terakhir, terutama dari perspektif ahli biologi molekular eksperimental.

Konsep dasar dari simulasi dinamika molekular 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. Simulasi dinamik molekular memiliki keunggulan dari program komputasi lain. Pertama, program ini menangkap posisi dan gerakan atom per satuan waktu, hal ini sangat sulit dilakukan dengan tehnik eksperimental lain. Kedua, kondisi simulasi diketahui secara pasti dan dapat dikontrol sehingga dapat mengidentifikasi efek dari berbagai macam gangguan molekular. Hal yang menjadi pertimbangan dalam pelaksanaan simulasi dinamik molekular adalah diperlukan sistem komputasi yang canggih dikarenakan pengevaluasian interaksi interatomik terjadi hingga jutaan interaksi per satuan waktu sehingga simulasi dinamik molekular memerlukan kecanggihan sistem komputasi.

## 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

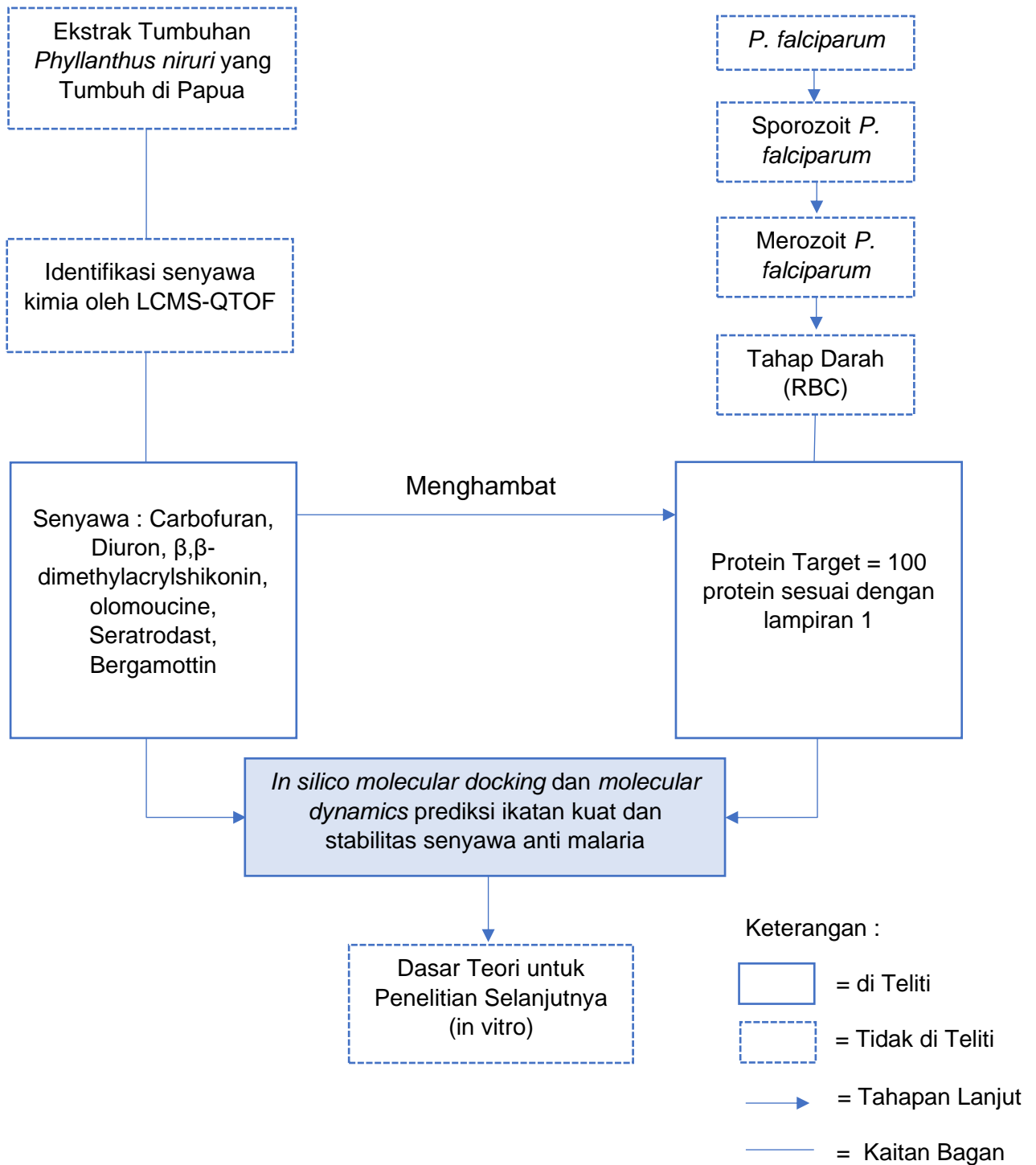
**Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu**

No	Penulis dan Tahun	Judul	Hasil	Persamaan	Perbedaan
1	(Eka Widiadnyani et al., 2021)	<i>Phytochemical test and identification of active compounds with LC-MS/MS in green meniran leaf (Phyllanthus niruri Linn)</i>	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-trimetoksiflavon dari kelompok flavonoid.	Penelitian mengidentifikasi aktivitas antimalaria dari senyawa kimia yang didapatkan pada tumbuhan meniran.	Metode yang digunakan dalam penelitian tersebut untuk mengetahui aktivitas antimalaria.
2	(Mohan et al., 2015)	<i>Molecular docking studies of phytochemicals from Phyllanthus niruri against Hepatitis B DNA Polymerase</i>	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.	Penelitian mengidentifikasi studi docking pada tumbuhan meniran.	Pelaksanaan <i>Molecular Dynamics</i> Untuk menilai stabilitas ikatan

No	Penulis dan Tahun	Judul	Hasil	Persamaan	Perbedaan
3	(Prasetiawati et al., n.d.)	<i>Molecular Docking Study: Phyllanthus niruri L.'s Active Compounds as Dengue Haemorrhagic Fever Therapy</i>	Dari ke-56 senyawa aktif meniran diambil satu senyawa kandidat terbaik yang memiliki energi ikatan ( $\Delta G$ ) 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.	Penelitian mengidentifikasi studi docking pada tumbuhan meniran.	Pelaksanaan <i>Molecular Dynamics</i> Untuk menilai stabilitas ikatan
4	(Umaranisa, 2024)	Identifikasi Senyawa Obat Antimalaria dari Tanaman Meniran Hijau ( <i>Phyllanthus niruri</i> ) dan Prediksi Kekuatan Ikatannya Terhadap Protein dari <i>Plasmodium falciparum</i> dengan Metode <i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry QToF</i> dan <i>Molecular Docking</i>	Dari 11 senyawa aktif meniran hijau, $\beta,\beta$ -dimethylacrylshikonin dipilih sebagai kandidat terbaik dengan energi ikatan terendah -10.4 kkal/mol terhadap protein Plasmodium falciparum. Senyawa ini menunjukkan afinitas lebih baik dibandingkan ligan aslinya, terutama pada protein Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase dan L-Lactate Dehydrogenase. Dengan profil energi yang kuat dan potensi antitumor, senyawa ini berpotensi menjadi obat antimalaria, meskipun masih memerlukan validasi lebih lanjut.	Penelitian mengidentifikasi senyawa meniran dengan LC-MS mengidentifikasi studi docking	Penggunaan lebih banyak senyawa meniran, pelaksanaan <i>Molecular Docking</i> dan <i>Molecular Dynamics</i>

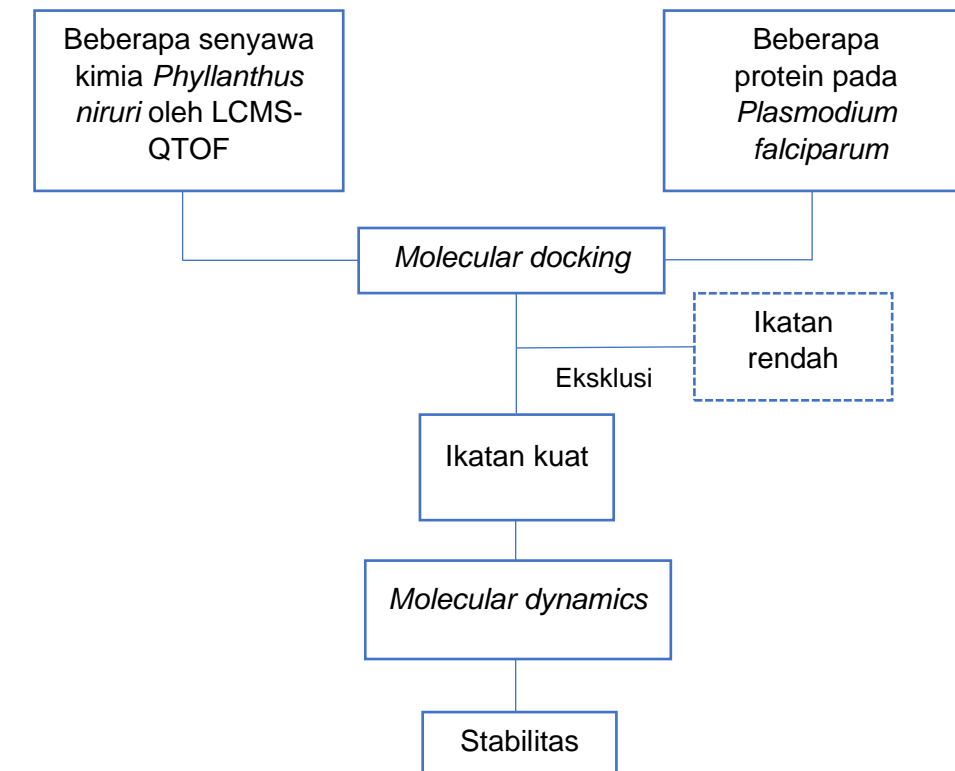
## 2.3 Kerangka Berpikir

### 2.3.1 Kerangka Teori





**Gambar 2.2 Kerangka Teori**

### 2.3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :

 = di Teliti

 = Tidak di Teliti

**Gambar 2.3 Kerangka Konsep**