

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Malaria menjadi salah satu penyakit menular utama yang mengancam dua pertiga populasi dunia, terutama di daerah tropis dan sub-tropis, sehingga menimbulkan beban penyakit dan ekonomi di berbagai negara (Pinthong *et al.*, 2020). Pada tahun 2023, terdapat sekitar 247 juta kasus malaria dengan 619.000 kasus kematian akibat malaria (World Health Organization, 2023). Di Indonesia, kasus malaria diperkirakan mencapai lebih dari 800.000 kasus pada tahun 2023 dengan mayoritas kasus terpusat di pulau Papua (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Bentuk malaria yang paling parah pada manusia disebabkan oleh infeksi *P. falciparum* (Pinthong *et al.*, 2020). Selain itu, *P. falciparum* juga menjadi penyebab malaria terbanyak di Indonesia, yaitu sekitar 63% dari seluruh jumlah kasus malaria (Hidayatul Hasanah *et al.*, 2020).

Metode pengobatan yang direkomendasikan oleh Kementerian Kesehatan RI untuk penanganan kasus malaria di Indonesia adalah dengan menggunakan *Artemisinin Combination Treatment* (ACT) yang merupakan kombinasi dari obat malaria golongan Artemisinin dengan obat anti malaria golongan lainnya. ACT yang digunakan di Indonesia antara lain Dihidroartemisinin dan Piperaquin, Artesunate dan Amodiaquine, serta Artemether dan Lumefantrine (Kementerian Kesehatan RI, 2023b), namun tingkat pendidikan yang rendah, keterbatasan transportasi, sulitnya medan, dan tidak adanya akses terhadap fasilitas kesehatan terutama di daerah dengan tingkat kejadian malaria yang tinggi seperti Papua, seringkali membuat penderita malaria tidak mendapatkan pengobatan malaria berupa ACT (Philothra *et al.*, 2023). Oleh karena itu, masyarakat yang hidup di daerah yang kurang terjangkau biasanya bergantung pada obat tradisional sebagai alternatif

pengobatan antimalaria. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat 72 jenis tumbuhan yang telah digunakan sebagai pengobatan antimalaria tradisional di Pulau Papua, Indonesia, yang diantaranya adalah Pulai (*A. scholaris* (L.) R. Br.) (Indradi *et al.*, 2023). Ketika diuji dengan strain *P. falciparum* K1, *Alstonia scholaris* (*A. Scholaris*) menunjukkan potensi malariannya karena memiliki kategori aktivitas sangat tinggi terhadap strain tersebut. Hal ini kemungkinan terjadi karena *A. scholaris* mengandung alkaloid bisalole yang merupakan komponen bioaktif dari tanaman ini (Budiarti *et al.*, 2020), namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai sifat-sifat antimalaria dari *A. scholaris*.

Penelitian berbasis farmakologi yang biasanya melibatkan interaksi antara protein dan ligan mulai berkembang dengan menggunakan pendekatan bioinformatika seperti *molecular docking* dan *molecular dynamics*. *Molecular docking* bertujuan untuk memprediksi mode pengikatan ligan yang paling cocok dengan protein yang diteliti (Salmaso & Moro, 2018), untuk melengkapi dan mengoptimalkan hasil dari *molecular docking*, metode *molecular dynamics* juga digunakan. Dengan melakukan *molecular dynamics*, perilaku dinamis susunan molekul dapat dipantau dan diselidiki pada rentang waktu yang berbeda, sehingga memungkinkan penelitian mulai dari gerakan internal yang cepat dan perubahan konformasi yang lambat hingga proses kompleks seperti pengikatan ligan ke situs aktif atau pelipatan protein (Santos *et al.*, 2019). Melalui pendekatan bioinformatika seperti *molecular docking* dan *molecular dynamics*, penelitian mengenai interaksi protein-senyawa dapat dilakukan dengan biaya yang lebih murah dan waktu yang relatif lebih singkat bila dibandingkan dengan metode konvensional (Aghajani *et al.*, 2022a).

## 1.2 Rumusan Masalah

Dengan terbatasnya akses terhadap fasilitas kesehatan di daerah-daerah endemik malaria seperti Papua, pengobatan yang direkomendasikan untuk penanganan malaria seringkali tidak

digunakan (Philothra *et al.*, 2023). Resistensi terhadap berbagai jenis obat antimalaria juga diketahui telah tersebar luas di Indonesia (Fitri *et al.*, 2023). Oleh karena itu, diperlukan studi lebih lanjut mengenai pengobatan alternatif antimalaria melalui identifikasi interaksi ligan-protein. Namun, literatur dan studi yang membahas mengenai hal ini masih tergolong sangat kurang dan sedikit. Oleh karena itu, penelitian ini akan melakukan studi *molecular docking* dan *molecular dynamics* terhadap seluruh senyawa *A. scholaris* asal Papua yang telah diidentifikasi oleh Rumbobiar (2024) pada penelitian sebelumnya menggunakan LC-MS QTOF.

### 1.2.1 Pertanyaan Penelitian

- 1) Bagaimanakah gambaran kekuatan ikatan antara protein target parasit *P. falciparum* terhadap senyawa-senyawa kimia dari *A. scholaris* asal Papua yang diidentifikasi LC-MS QTOF?
- 2) Bagaimanakah gambaran stabilitas kompleks dengan kekuatan ikatan yang tinggi antara protein-protein parasit *P. falciparum* terhadap senyawa-senyawa kimia dari *A. scholaris* asal Papua?
- 3) Apakah jenis senyawa kimia dari *A. scholaris* yang memiliki aktivitas antimalaria paling tinggi berdasarkan kekuatan ikatan dan stabilitas ikatannya terhadap protein-protein target *P. falciparum*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengidentifikasi senyawa-senyawa kimia pada *A. scholaris* asal Papua yang memiliki aktivitas antimalaria terhadap *P. falciparum* berdasarkan kekuatan dan stabilitas ikatan menggunakan metode *molecular docking* dan *molecular dynamics*.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui kekuatan ikatan senyawa-senyawa kimia pada *A. scholaris* asal Papua dengan protein-protein kandidat pada *P. falciparum* dengan *molecular docking*.
- 2) Mengetahui stabilitas senyawa-senyawa kimia pada *A. scholaris* asal Papua dengan protein-protein target pada *P. falciparum* melalui *molecular dynamics*.
- 3) Menganalisis senyawa-senyawa kimia dalam *A. scholaris* asal Papua yang diprediksi memiliki aktivitas antimalaria paling tinggi berdasarkan kekuatan ikatan dan kestabilan dengan protein-protein targetnya pada *P. falciparum*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian *in silico* ini menjadi alat bantu yang dapat digunakan untuk memprediksi kandidat obat antimalaria alternatif dan juga sebagai panduan dalam melaksanakan penelitian berikutnya berupa uji *in vitro* dan *in vivo*.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan pengetahuan kepada prajurit TNI yang bertugas di Papua mengenai obat alternatif antimalaria yang mudah ditemukan di Papua bilamana tidak tersedianya pengobatan konvensional maupun akses terhadap fasilitas kesehatan.