

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Malaria, penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *apicomplexan* (organel dengan struktur kompleks apikal dengan kemampuan beradaptasi dan penetrasi ke sel inang) dari genus *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* (Nacer et al., 2022), menjadi penyakit *vector borne* yang menimbulkan beban kesehatan dengan dilaporkan adanya 249 juta kasus malaria pada tahun 2022 dan jumlah kematian mencapai 608 ribu jiwa di seluruh dunia (WHO, 2023c). Prevalensi penyakit malaria di Indonesia mencapai 443.446 kasus terkonfirmasi positif pada tahun 2022 (WHO, 2023c). Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI) bahwa lebih dari setengah masyarakat Indonesia tinggal di daerah endemis malaria, seperti Papua, Kalimantan, Nusa Tenggara, Bangka Belitung, Maluku, serta Sulawesi, dan sekitar 34% kasus di Indonesia disebabkan oleh parasit *Plasmodium falciparum* (WHO, 2023c). Secara berkala, Tentara Nasional Indonesia (TNI) mengirimkan Satuan Tugas (Satgas) Pengamanan Perbatasan ke Papua dan Papua Barat yang merupakan daerah endemis malaria. Pada tahun 2023, TNI telah memberangkatkan 850 personil guna menjaga teritorial kedaulatan Negara Indonesia sehingga kesehatan dan pengendalian penyakit prajurit merupakan aspek penting untuk mendukung pertahanan negara (Puspen TNI, 2023).

Saat ini terdapat lima spesies *Plasmodium* yang menyebabkan malaria pada manusia, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*, dan *Plasmodium malariae*. Di antara kelima *Plasmodium*, *P. vivax* dan *P. falciparum* menyumbang angka morbiditas dan

mortalitas yang paling tinggi. *Plasmodium falciparum* menyumbang 90% kematian akibat malaria di seluruh dunia (Zekar & Sharman, 2022). Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization/WHO) menargetkan eliminasi Malaria pada tahun 2030 melalui “*Action Plan 2017 – 2030 Towards 0. Malaria-Free South-East Asia Region*” dengan salah satu intervensi kuncinya adalah optimisasi manajemen kasus berupa diagnosis, pengobatan, dan pelacakan kasus (WHO, 2017). Terdapat kendala dalam mewujudkan visi ini, salah satunya dengan munculnya resistensi obat artemisinin yang merupakan terapi lini pertama dalam pengobatan malaria non komplikata (WHO, 2017).

Tafenokuin adalah salah satu jenis obat dari golongan 8-aminoquinoline yang menghambat berbagai tahap kehidupan pada berbagai spesies *Plasmodium*. Obat ini telah mendapat persetujuan dari US Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 2018 sebagai *radical cure* pada malaria yang disebabkan *P. vivax* dan profilaksis malaria. Waktu paruh yang lama memungkinkan obat ini diberikan dalam dosis tunggal (Lu & Derbyshire, 2020a). Berbagai studi telah membuktikan penggunaan tafenukuin yang dikombinasikan dengan obat antimalaria lain dapat meningkatkan indeks kesembuhan dan pencegahan malaria. Studi uji klinis yang dilakukan oleh Barber *et al.* menunjukkan bahwa tafenukuin dapat menyembuhkan malaria falsiparum (Barber *et al.*, 2023), tetapi mekanisme kerja dari tafenukuin belum dipahami sepenuhnya sehingga diperlukan studi awal untuk mengetahui mengenai mekanisme kerja dari tafenukuin secara molekuler guna meningkatkan efikasi dan mengurangi toksisitas dari tafenukuin (Liu *et al.*, 2021).

Studi pembacaan genom telah berhasil membaca keseluruhan genom pada spesies *P. falciparum* dengan diketahui lebih dari 5.000 gen yang mengodekan protein (Gardner *et al.*,

2002). Hal ini memberikan peluang dalam pengembangan penelitian terkait dengan *P. falciparum*, salah satunya penelitian interaksi obat dengan protein spesies ini. Penelitian mengenai mekanisme kerja obat dapat ditempuh dengan berbagai pendekatan, di antaranya melalui pendekatan bioinformatika (*in silico*) (Zeyaulah et al., 2023). Penggunaan sistem komputasi dalam memprediksi mekanisme kerja obat pada tataran interaksi molekuler merupakan teknik yang efisien, cepat, dan murah. Teknik komputasi menawarkan metode komplementer dalam mendesain obat (*drug design*) disamping metode *in vitro* dan *in vivo*. Metode *molecular docking* dan *molecular dynamics simulations* merupakan metode *in silico* yang banyak digunakan dalam pengembangan obat pada dekade ini (Putranto, 2023).

Teknik *molecular docking* adalah metode yang menganalisis konformasi dan orientasi molekul ke tempat pengikatan target (Azad & Azad, 2023). Teknik ini telah banyak digunakan dalam mendesain obat dan berguna dalam mempelajari mekanisme molekuler berbagai senyawa obat. Penggunaan teknik ini berguna dalam melakukan penapisan berbagai kandidat obat melalui kajian komputasi memanfaatkan *database* yang tersedia (Azad & Azad, 2023). *Molecular dynamics simulation* bukanlah merupakan suatu yang baru dalam bidang bioinformatika. Metode ini bertujuan untuk memprediksi bagaimana setiap atom dalam molekul bergerak dari waktu ke waktu. Teknik ini juga dapat menangkap berbagai macam proses biomolekuler penting, termasuk perubahan konformasi, pengikatan ligan, dan pelipatan protein. Penggunaan dua metode ini dapat memberikan pengetahuan lebih mendalam mengenai mekanisme kerja dari obat antimalaria (Choi & Chung, 2023). Berdasarkan permasalahan mengenai malaria dan potensi tafenukuin dalam pengobatan

malaria falsiparum, peneliti melalui studi ini bermaksud untuk mengetahui gambaran ikatan antara tafenukuin dengan protein *P. falciparum* dengan metode *molecular docking* dan *molecular dynamics simulation* sebagai studi awal dalam pengembangan tafenukuin sebagai obat antimalaria falsiparum.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bersumber dari permasalahan yang telah disebutkan di atas, terdapat beberapa rumusan masalah pada penelitian ini, sebagai berikut:

- a. Bagaimanakah gambaran *binding affinity* secara *molecular docking* antara tafenukuin dengan protein *P. falciparum* dalam mendukung upaya pengendalian penyakit malaria?
- b. Bagaimanakah ikatan residu asam amino setelah *molecular docking* antara tafenukuin dengan protein *P. falciparum* dalam mendukung upaya pengendalian penyakit malaria?
- c. Bagaimana stabilitas ikatan secara *molecular dynamics simulation* antara tafenukuin dengan protein *P. falciparum* dalam mendukung upaya pengendalian penyakit malaria?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi ikatan antara tafenukuin dengan protein *P. falciparum* dengan pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking* dan *molecular dynamics simulation*.

### 1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengetahui gambaran *binding affinity* secara *molecular docking* antara tafenukuin dengan protein *P. falciparum*.
- b. Memperoleh gambaran ikatan residu asam amino antara tafenukuin dengan protein *P. falciparum*.

- c. Memperoleh gambaran stabilitas ikatan secara *molecular dynamics simulation* antara tafenukuin sebagai obat antimalaria dengan protein *P. falciparum*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat akademik**

Penelitian ini berkontribusi dalam memperluas pengetahuan serta memperkaya literatur ilmiah dan informasi tentang interaksi tafenukuin dengan protein parasit *P. falciparum*. Dalam ranah akademik, penelitian ini memberikan kontribusi dalam mengembangkan pemahaman baru tentang interaksi tafenukuin dengan protein parasit *P. falciparum*. Pada bidang penelitian, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai studi awal (*virtual screening*) dalam pengembangan obat antimalaria.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

#### **a. Bagi masyarakat**

Penelitian ini diharapkan memiliki implikasi luas dalam peningkatan pengetahuan masyarakat mengenai obat antimalaria.

#### **b. Bagi pelayanan profesi kedokteran**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman lebih mendalam mengenai interaksi ikatan obat tafenukuin dengan protein parasit *P. falciparum* sehingga dapat membantu dalam menentukan terapi dalam pelayanan kedokteran.

#### **c. Bagi penulis**

Penelitian ini memberikan kesempatan peneliti untuk mengasah keterampilan menulis, analisis data, penelitian, dan berpikir kritis serta menjadi salah satu syarat bagi peneliti dalam meraih gelar sarjana kedokteran.