

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Cengkeh

1. Morfologi Tanaman

Klasifikasi tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) menurut Suwanto dkk., (2014) ebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Disivi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Myrtale
Keluarga	: Myrtaceae Jus.
Genus	: <i>Syzygium</i>
Spesies	: <i>Syzygium aromaticum</i> (L.)

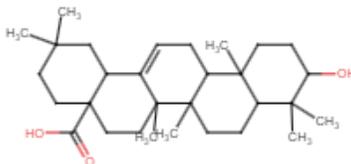
2. Kegunaan

Ekstrak metanol cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) mempunyai aktivitas sebagai antimalaria pada uji in vitro dan in vivo. Pada uji in vivo, rata-rata persentase penghambatan terhadap plasmodium b. lebih besar pada dosis uji 25 mg/kgBB baik ekstrak metanol pada bunga maupun tangkai bunga cengkeh (Taher dkk., 2018). Minyak atsiri cengkeh secara kimiawi dan memiliki nilai aktivitas antioksidan dan antimikroba terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* dan *Salmonella Typhimurium* (Rana dkk., 2011)

3. Kandungan Kimia Cengkeh

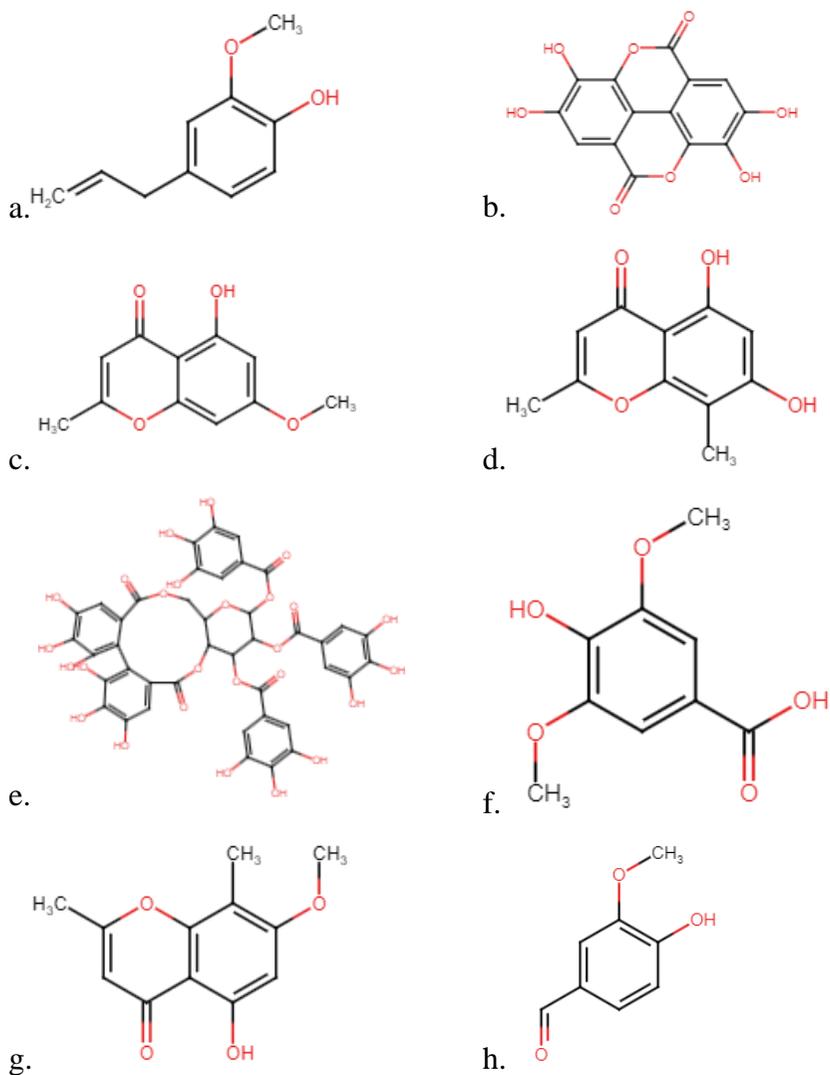
Menurut Talahatu (2015) kandungan kimia dari bunga cengkeh tangkai bunga cengkeh mengandung saponin, tannin, alkaloid, glikosida, flavonoid dan minyak atsiri. Bunga cengkeh mengandung Alkaloid, Glycosida, Flavonoid, Fenol, Saponin, Tanin Dan Terpenoid (Ahmed, 2016)

3.1 Golongan Terpenoid.



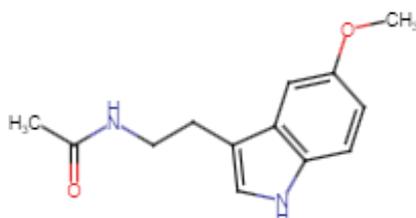
Gambar 1. Senyawa kimia cengkeh golongan terpenoid
Oleanolic acid (a)

3.2 Golongan Fenol.



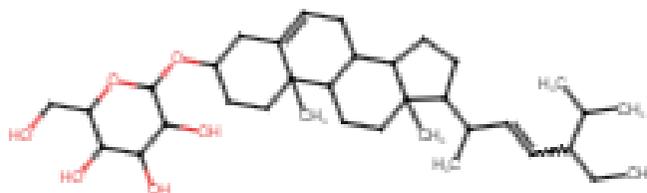
Gambar 2. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
Eugenol (a), Ellagic Acid (b), Eugenin (c), Isoeugenitol (d), Eugeniin (e), Syringic acid (f), Isoeugenitin (g), Vanillin (h) (KNAPSAcK 2023)

3.3 Tryptamines.



Gambar 3. Senyawa kimia cengkeh golongan tryptamines
Melatonin (a) (Farid, 2002)

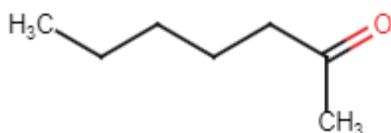
3.4 Saponin.



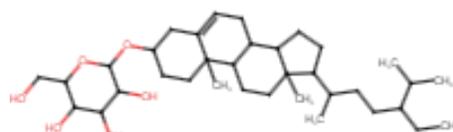
a.

Gambar 4. Senyawa kimia cengkeh golongan saponin
Stigmasterol-3-O-beta-D-glucopyranoside (ChEBI 2023)

3.5 Steroid.



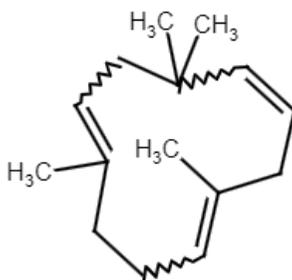
a.



b.

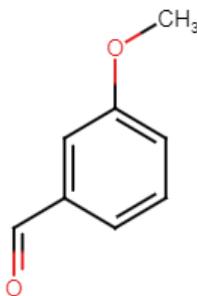
Gambar 5. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
2-heptanone (a), 3-O-beta-D-glucopyranosyl sitosterol (b) (Marliyana, et al. 2021)

3.6 Seskuiterpen.



Gambar 6. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
Alpha-Caryophyllene (a) (Sukmajaya, dkk. 2012)

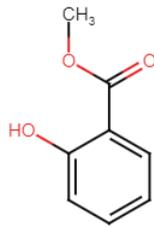
3.7 Golongan aldehida.



a.

Gambar 7. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
m-Methoxybenzaldehyde (a) (KNAPSAck 2023)

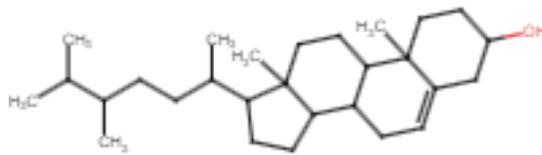
3.8 Minyak atsiri.



a.

Gambar 8. Senyawa kimia cengkeh golongan minyak atsiri
Methyl salicylate (a) (Hetik, dkk. 2013)

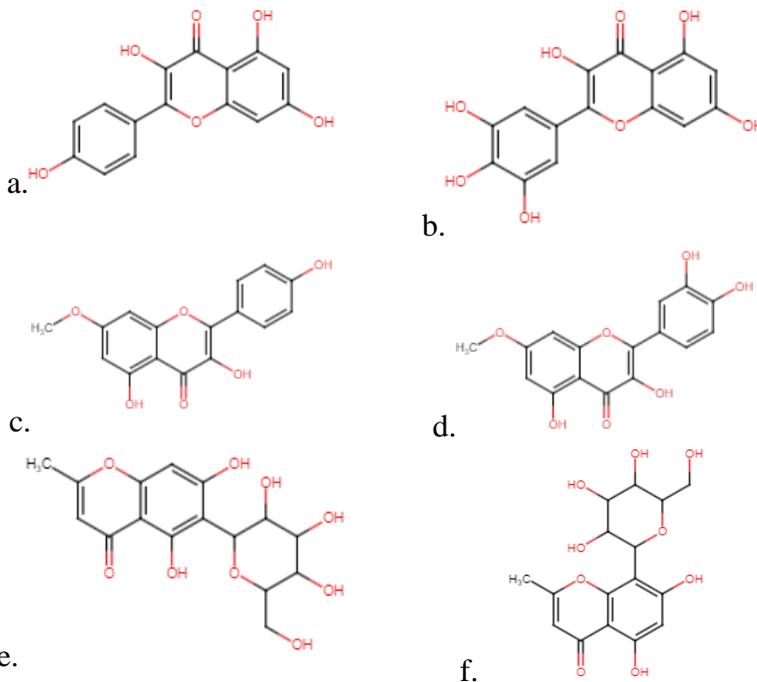
3.9 Fitosterol.



a.

Gambar 9. Senyawa kimia cengkeh golongan minyak atsiri
Campesterol (a) (Jati, dkk. 2019)

3.10 Flavonoid.



e.

f.

Gambar 10. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
Kaempferol (a), Myricetin (b), Rhamnocitrin (c), Rhamnetin (d), Biflorin (e),
Isobiflorin (f) (Fathoni, dkk., 2017)

Ekstrak metanol cengkeh (*Syzygium aromaticum L.*) mempunyai aktivitas sebagai antimalaria pada uji *in vitro* dan *in vivo*.

Pada uji *in vivo*, rata-rata persentase penghambatan terhadap *plasmodium b.* lebih besar pada dosis uji 25 mg/kgBB baik ekstrak metanol pada bunga maupun tangkai bunga cengkeh (Taher dkk., 2018). Minyak atsiri cengkeh secara kimiawi dan memiliki nilai aktivitas antioksidan dan antimikroba terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* dan *Salmonella Typhimurium* (Rana dkk., 2011)

B. Tanaman Sambiloto

1. Morfologi Tanaman

Klasifikasi tanaman Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) menurut Nurhafiza (2017) sebagai berikut :

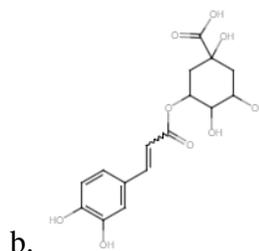
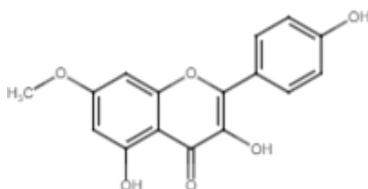
Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Disivi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Asteridae
Ordo	: Scrophulariales
Keluarga	: Acanthaceae Juss.
Genus	: <i>Andrographis</i> Wall. ex Nees
Spesies	: <i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.)

Andrographis paniculata memiliki aktivitas antioksidan tertinggi sebesar 794,52 ppm atau 794,52 mg/L (Maylina dkk., 2023). Krim sambiloto memiliki efek sebagai antiinflamasi dengan konsentrasi 1,6% (Syahrana dkk., 2023). Ekstrak sambiloto memiliki aktivitas antikardiotoksitas melalui gambaran histopatologi jantung tikus Wistar yang diinduksi doksorubisin (Zelima dkk., 2023). Ekstrak sambiloto memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* (Yanti dkk., 2017).

2. Kandungan Kimia Cengkeh

2.1 Golongan Fenol

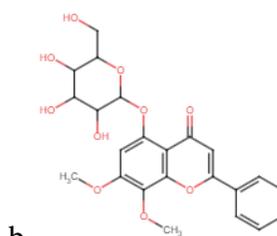
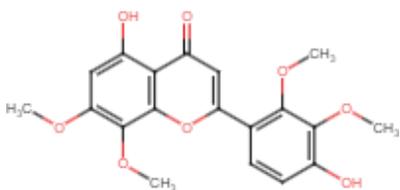
a.



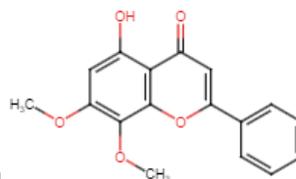
Gambar 11. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
Caffeic Acid (a) *3-O-Caffeoylquinic acid* (b) (Fathoni, dkk. 2017)

2.2 Flavonoid.

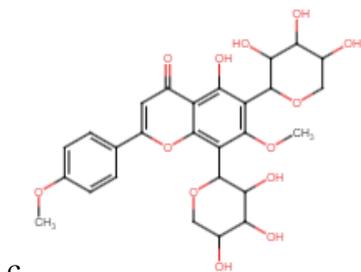
a.



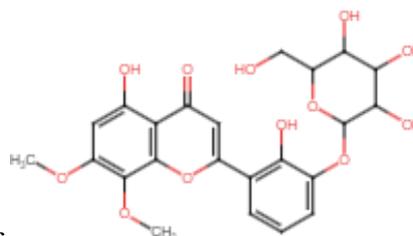
b.



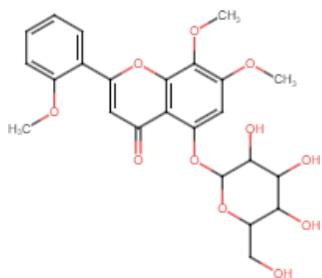
d.



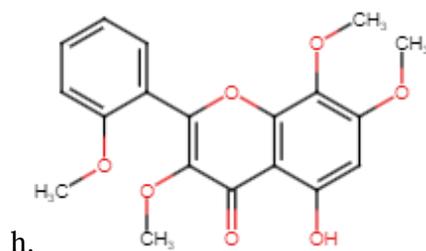
c.



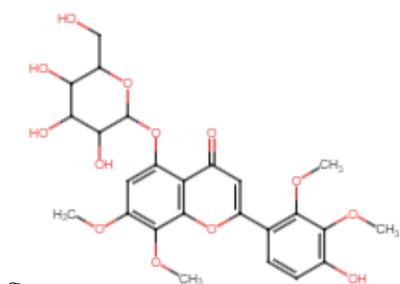
f.



e.

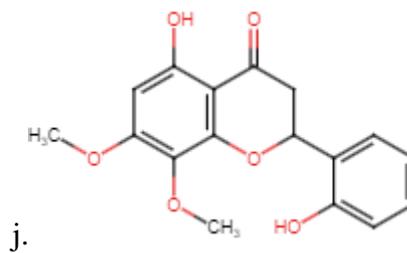
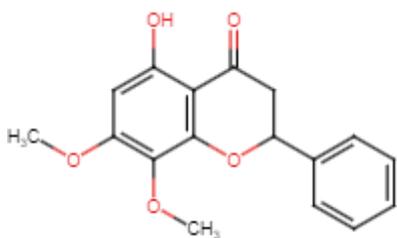


h.

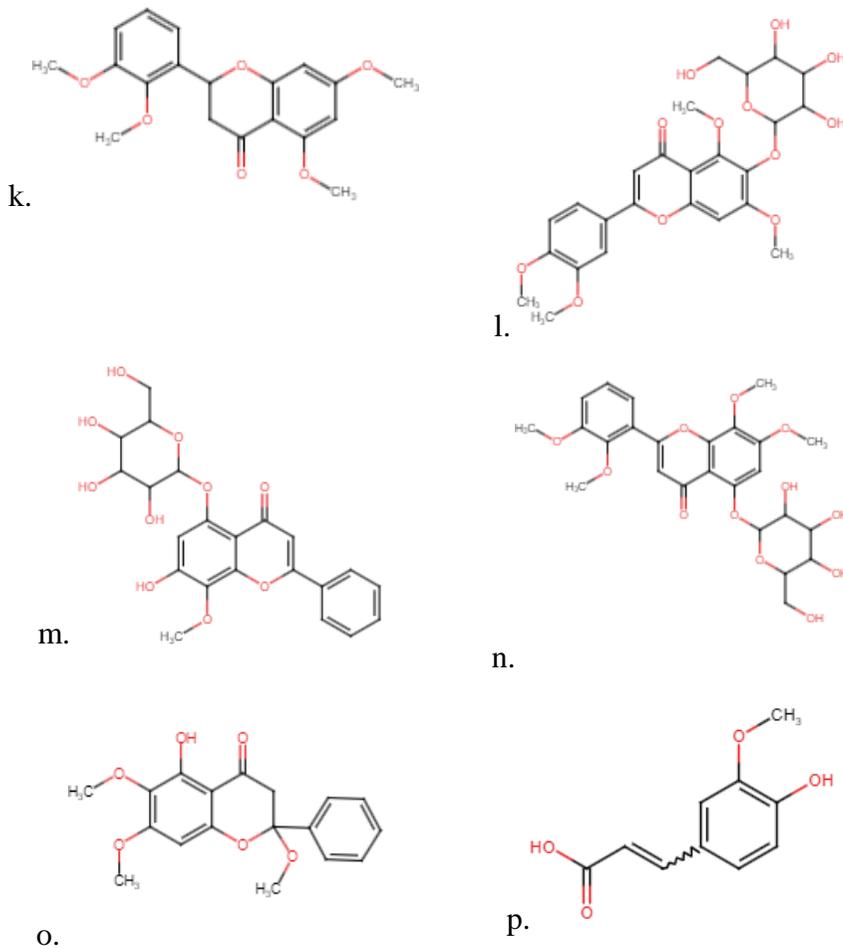


g.

i.



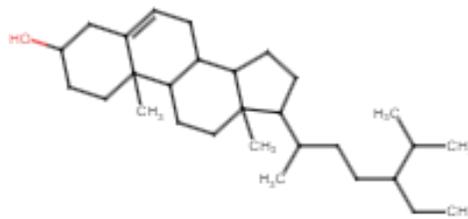
j.



Gambar 12. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol

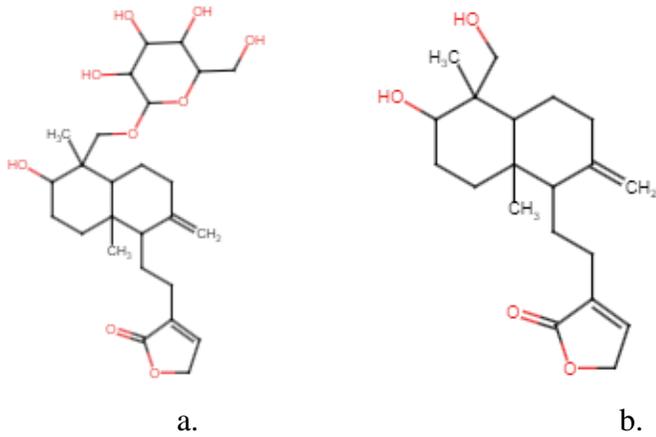
5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone (a), 7-O-Methylwogonin (b), 5,4'-Dihidroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone 9 (c), 5-Hydroxy-7,8-dimethoxyflavone 5-glucoside (d), 5-Hydroxy-7,8,2'-trimethoxyflavone 5-glucoside (e), 5-Hydroxy-7,8,2'-trimethoxyflavone 5-glucoside (f), 5,4'-Dihidroxy-7,8,2',3'-tetramethoxy flavone 5-glucoside (g), 5-Hydroxy-3,7,8,2'-tetramethoxyflavone (h), Dihydroksullcap flavone I (i), 5,7,2',3'-Tetramethoxyflavanone (j), 5,7,3',4'-Tetramethoxyflavone (k), Wogonin 5-glucoside (l), 5-Hydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone 5-glucoside (m), 5-Hydroxy-7,2',6'-trimethoxyflavone (n) Ferulic acid (p). (KNApSAcK 2023)

2.3 Golongan fitosterol.



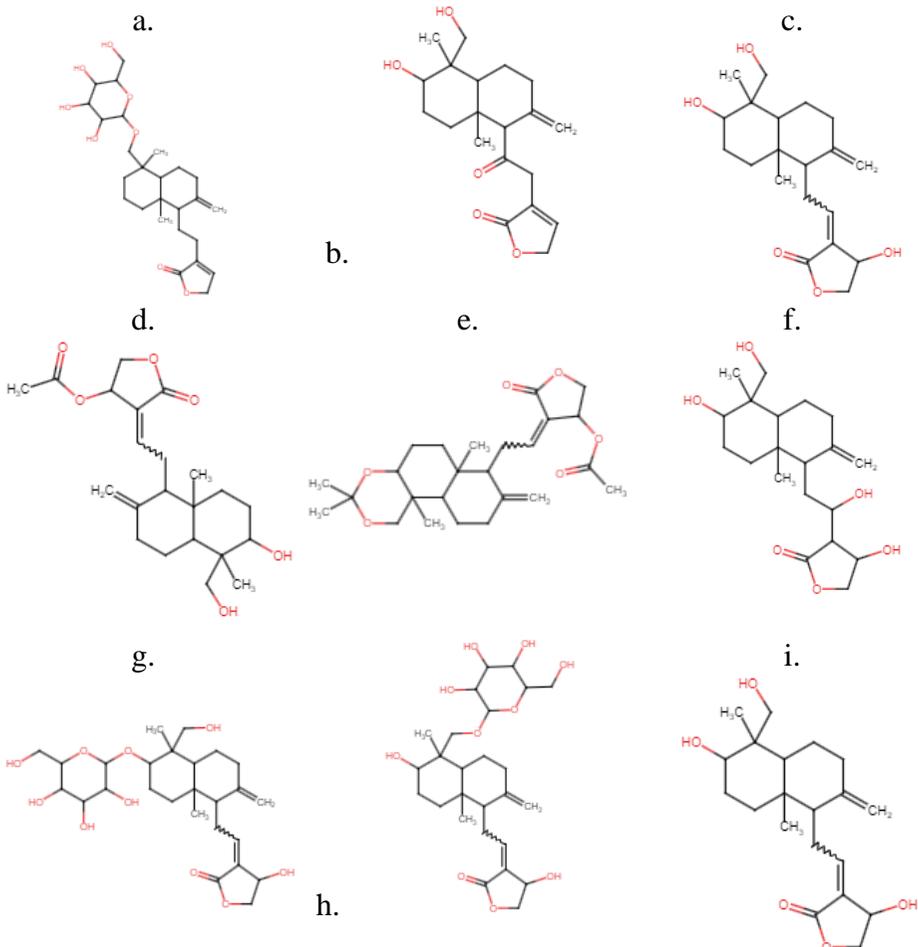
Gambar 13. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
(-)-beta-Sitosterol (a) (Jannah et al., 2013)

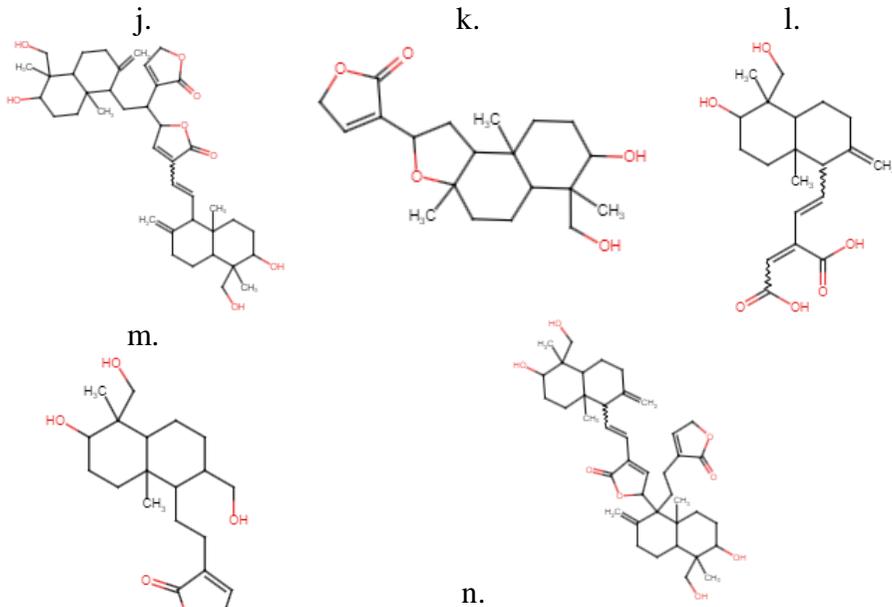
2.4 Golongan terpenoid.



Gambar 14. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol
Ninandrographolide (a), 14-Deoxyandrographolide (b) (Nola, dll. 2021)

2.5 Golongan diterpenoid.





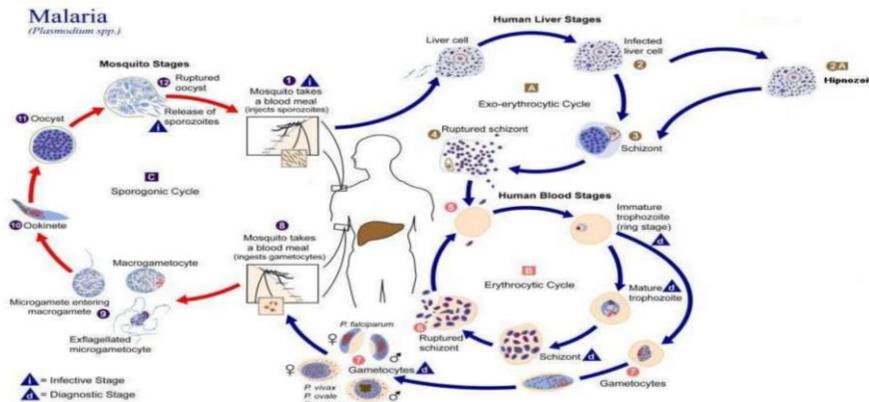
Gambar 15. Senyawa kimia cengkeh golongan fenol

Neoandrographolide (a), 14-Deoxy-11-oxoandrographolide (b), Andrographolide (c), 14-Acetylandrographolide (d), 14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrog (e), 12S-Hydroxyandrographolide (f), 3-O-beta-D-Glucopyranosylandrographolide (g), Andrographiside (h), Andropanolide (i), Bisandrographolide C (j), isoandrographolide (k), Andrographic acid (l), 14-Deoxy-17-hydroxyandrographolide (m), Bisandrographolide B (n). (KNAPSAcK, 2023)

C. Malaria

1. Definisi malaria

Malaria adalah penyakit yang dapat ditularkan oleh nyamuk kepada manusia yang berisikan parasit *Plasmodium*, nyamuk betina jenis *Anopheles* yang terinfeksi *Plasmodium* di dalam tubuhnya. *Plasmodium* memiliki 5 spesies yang dapat menyebabkan malaria pada manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium Vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi* (Pasang dkk, 2023). Paparan malaria dapat ditandai dengan demam, hepatosplenomegali dan anemia (Menkes, 2013)



Gambar 16. Siklus kehidupan plasmodium (menkes, 2013)

2. Patofisiologi

Malaria menimbulkan demam yang bersamaan dengan pecahnya skizon darah yang mengeluarkan bermacam-macam antigen. Antigen akan memancing sel makrofag, monosit atau limfosit yang memproduksi berbagai macam sitokin, antara lain TNF (Tumor Nekrosis Factor) dan IL-6 (Interleukin-6). TNF dan IL-6 akan dibawa aliran darah ke hipotalamus yang menjadi pusat pengaturan suhu tubuh dan menimbulkan demam. Proses skizogoni pada keempat plasmodium memerlukan waktu yang berbeda-beda. *P. falciparum* menghabiskan waktu 36 sampai 48 jam dan dapat terjadi setiap hari, *p. Vivax* atau *p. Ovale* memerlukan waktu selama 48 jam dan terjadi selang waktu sehari, dan *p. Malariae* memerlukan waktu 72 jam dan demam akan timbul setelah 2 hari.

Anemia juga terjadi akibat malaria yang memecahkan sel darah merah yang telah terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. *P. Vivax* dan *p. Ovale* hanya menginfeksi sel darah merah muda yang jumlahnya 2% dari keseluruhan jumlah sel darah merah, sedangkan *p. Malariae* menginfeksi sel darah merah tua yang jumlahnya hanya 1% dari keseluruhan jumlah sel merah. Hal tersebut menyebabkan anemia kronik disebabkan oleh *p.vivax*, *p. Ovale* dan *p. Malariae*. *P. falciparum* memiliki keunikan yaitu dapat menginfeksi semua jenis sel darah merah sehingga menyebabkan kondisi akut dan kronik.

3. Terapi Malaria

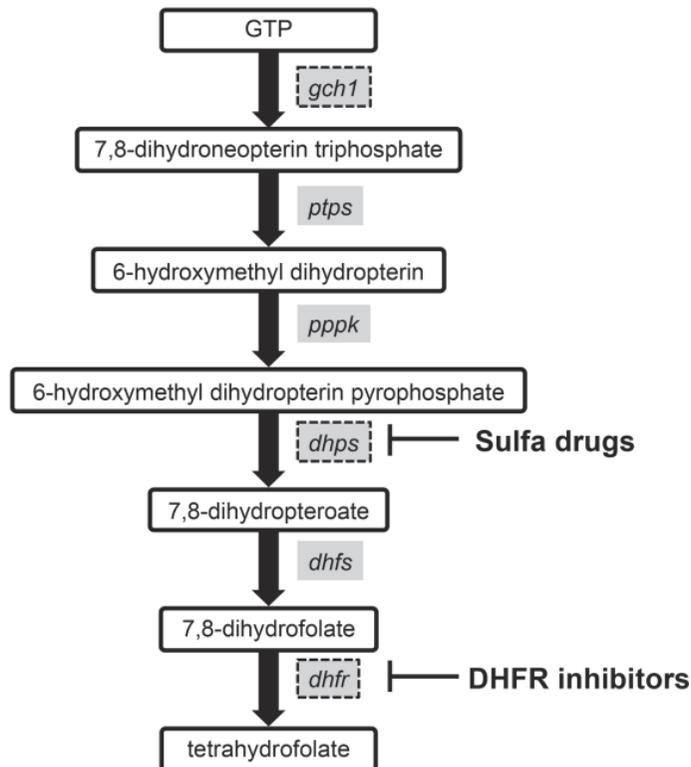
Terapi malaria diberikan secara radikal atau membunuh semua stadium parasit yang ada dalam tubuh manusia. Pengobatan secara radikal bertujuan agar mendapatkan kesembuhan klinis dan parasitologi serta memutuskan rantai penularan.

Tabel 1. Farmakoterapi malaria (Muuti'ah, 2012)

NO	Golongan	Mekanisme	Contoh Obat
1	Skizontosida darah	Menyerang plasmodium yang hidup di dalam darah. Anti malaria ini digunakan untuk pencegahan dan pengakhiran secara klinis	klorokuin, kuinin, kuinidin, meflokuin, halofantrin, sulfonamida, tetrasiklin, atorvakuon dan aritmisin serta turunannya.
2	Skizontosida jaringan	Obat jenis ini membunuh plasmodium pada fase eksoeritrositik di hati dan juga mencegah invasi plasmodium sel darah	primakuin, proguanil dan pirimetamin
3	Gametason	Obat ini bekerja membunuh plasmodium pada stadium gametosit di darah	primakuin
4	Sporontosida	Obat ini bekerja tidak langsung terhadap gametosit dalam tubuh manusia tetapi mencegah sporogoni pada tubuh nyamuk	Primakuin, proguanil
5	Golongan 4-aminokuinolin	Obat ini sangat esensial dalam mengganggu proses pencernaan hemoglobin oleh parasit dengan jalan interaksi dengan beta-hematin atau menghambat hemozoin	Klorokuin, amodiakuin, kuinin, dan meflokuin
6	Antibiotik	Bekerja di dalam organel plastid seperti kloroplas yang disebut apikoplas. Obat ini menghambat translasi protein sehingga progeni parasit yang diberi obat mengalami kematian	Azitromisin, doksisisiklin, dan klindamisin
7	Sulfadoksin pyrimetamin	Obat ini bekerja dengan cara menghambat pertumbuhan parasit malaria di dalam tubuh merupakan inhibitor kompetitif yang berperan dalam jalur folat	Sulfadoksin Pyrimetamin (SP) dan kombinasi baru Klorproguanil-Dapson (Lapdap)
8	Obat generasi artemisin	menghasilkan radikal bebas yang berfungsi untuk mengalkilasi membran parasit	Generasi obat dari Artemisin

4. Jalur pensignalan Malaria

4.1 Jalur biosintesis folat pada parasit

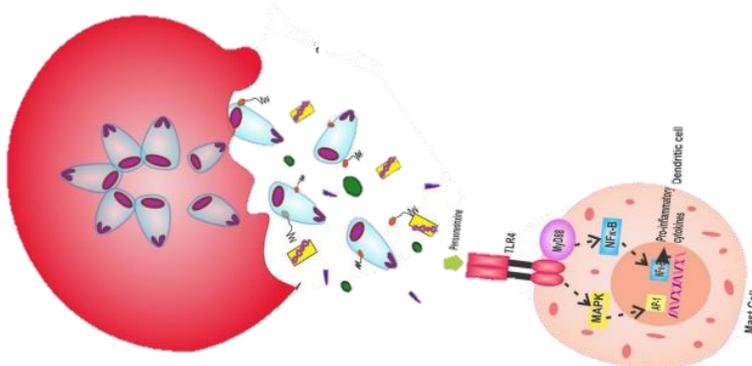


Gambar 17. Jalur pathway (menkes, 2013)

Jalur biosintesis folat *P. falciparum*. Enzim dihambat oleh obat antifolat ditunjukkan. Mutasi titik di *dhps* dan *dhfr* menengahi resistensi terhadap obat sulfa dan DHFR inhibitor, masing-masing. Peningkatan salinan jumlah gen *gch1* telah terdeteksi pada isolat klinis dari Tenggara Asia dan kemungkinan merupakan respons evolusioner adaptif terhadap tekanan antifolat. Singkatan lain: pyruvoyltetrahydropterin synthase (*ptps*), hydroxymethyl dihydropterin pyrophosphokinase (*pppk*) dan dihydrofolate synthase (*dhfs*).

4.2 Jalur Toll-like receptor 4 (TLR4). Gejala patologis selama malaria berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi. Dengan pelepasan skizon hati, peningkatan relatif dalam produksi sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL)-12, IL-8, dan interferon (IFN)- γ terlihat pada individu yang terinfeksi. Setiap kerusakan dalam respon inflamasi akan bertanggung jawab atas tingkat keparahan penyakit. Pengenalan antigen oleh TLR adalah salah satu mekanisme umum untuk aktivasi respon imun bawaan. Mekanismenya

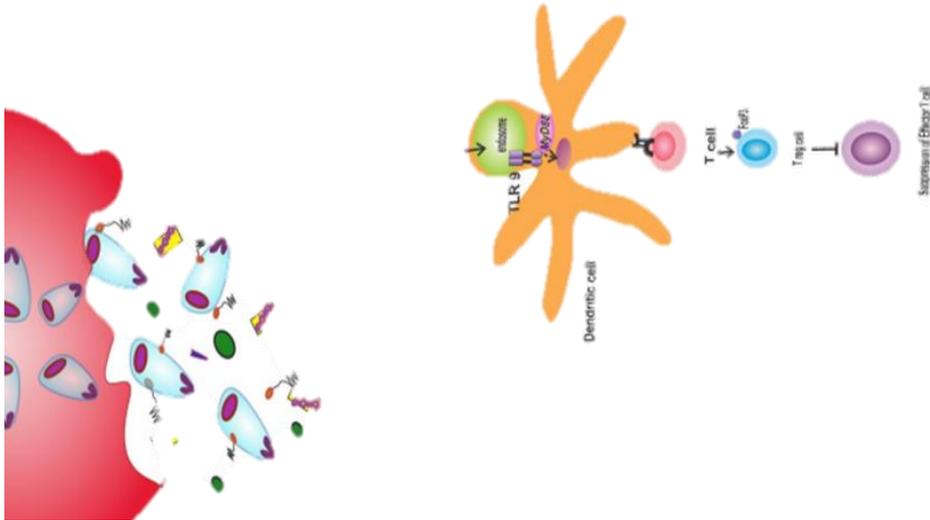
memicukan sinyal dari TLR, yang pada akhirnya akan menyebabkan aktivasi respon pro-inflamasi. Dalam studi kasus malaria berat, tingkat TLR2, TLR4, dan TLR8 yang lebih tinggi ditemukan. Karena peran mereka dalam patologi malaria yang parah, TLR dianggap sebagai kandidat yang baik untuk penelitian mendalam untuk menjelaskan mekanisme respon imun bawaan selama infeksi parasit. Juga, ligan TLR dapat terlibat untuk intervensi terapeutik. TLR4 Respons pro-inflamasi tidak dibatasi untuk dimediasi melalui TLR9, tetapi di masa lalu, HZ alami telah terbukti mengikat dengan fibrinogen inang, yang berinteraksi dengan reseptor fibrinogen TLR4 pada monosit, dan interaksi ini mengarah ke hilir aktivasi. $\text{NF}\kappa\text{-B}$ dan MAPK, sehingga membangkitkan ledakan oksidatif dan peningkatan ekspresi TNF dan sitokin pro-inflamasi lainnya. Demikian pula dalam kasus malaria murine, protein antigenik 2-Cys per oxiredoxin dari Plasmodium merangsang TLR4 pada sel mast dan makrofag untuk menghasilkan $\text{TNF-}\alpha$ (soni *et al.*, 2017)



Gambar 18. Respon proinflamasi yang berlanjut melalui TLR9

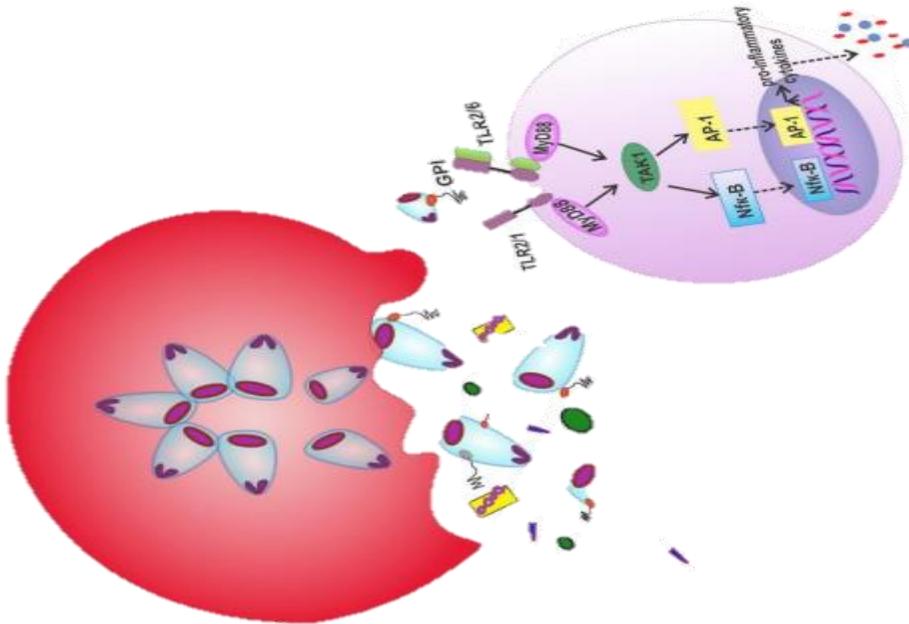
4.3 Jalur TLR7. Sebuah studi yang dilakukan di Plasmodium chabaudi menjelaskan peran TLR7 dalam produksi $\text{IFN-}\gamma$, IL-12 , dan $\text{IFN-}\alpha$. Sebelumnya, TLR9 dilaporkan sebagai sensor utama infeksi. Tetapi percobaan yang dilakukan dengan tidak adanya TLR7 dan MyD88 menunjukkan penurunan yang luar biasa dalam $\text{IFN-}\gamma$ seperti sitokin pro-inflamasi. Bertentangan dengan itu, tidak ada pengaruh pada produksi $\text{IFN-}\gamma$ yang diamati pada tikus yang kekurangan TLR2, TLR4, TLR9, interleukin-1 reseptor, atau IL18R . Rasional untuk perbedaan ini adalah bahwa aktivasi TLR9 atau TLR7 tergantung pada waktu atau tahap infeksi dan perubahan ligan yang tersedia. Meskipun ligan parasit memicu TLR7 belum terbukti, namun, berdasarkan

temuan bahwa RNA beruntai tunggal diperlukan untuk produksi IFN-I yang bergantung pada TLR7 selama infeksi virus, dihipotesiskan bahwa RNA parasit mungkin bekerja sebagai ligan terhadap reseptor (soni *et al.*, 2017)



Gambar 19. TLR9

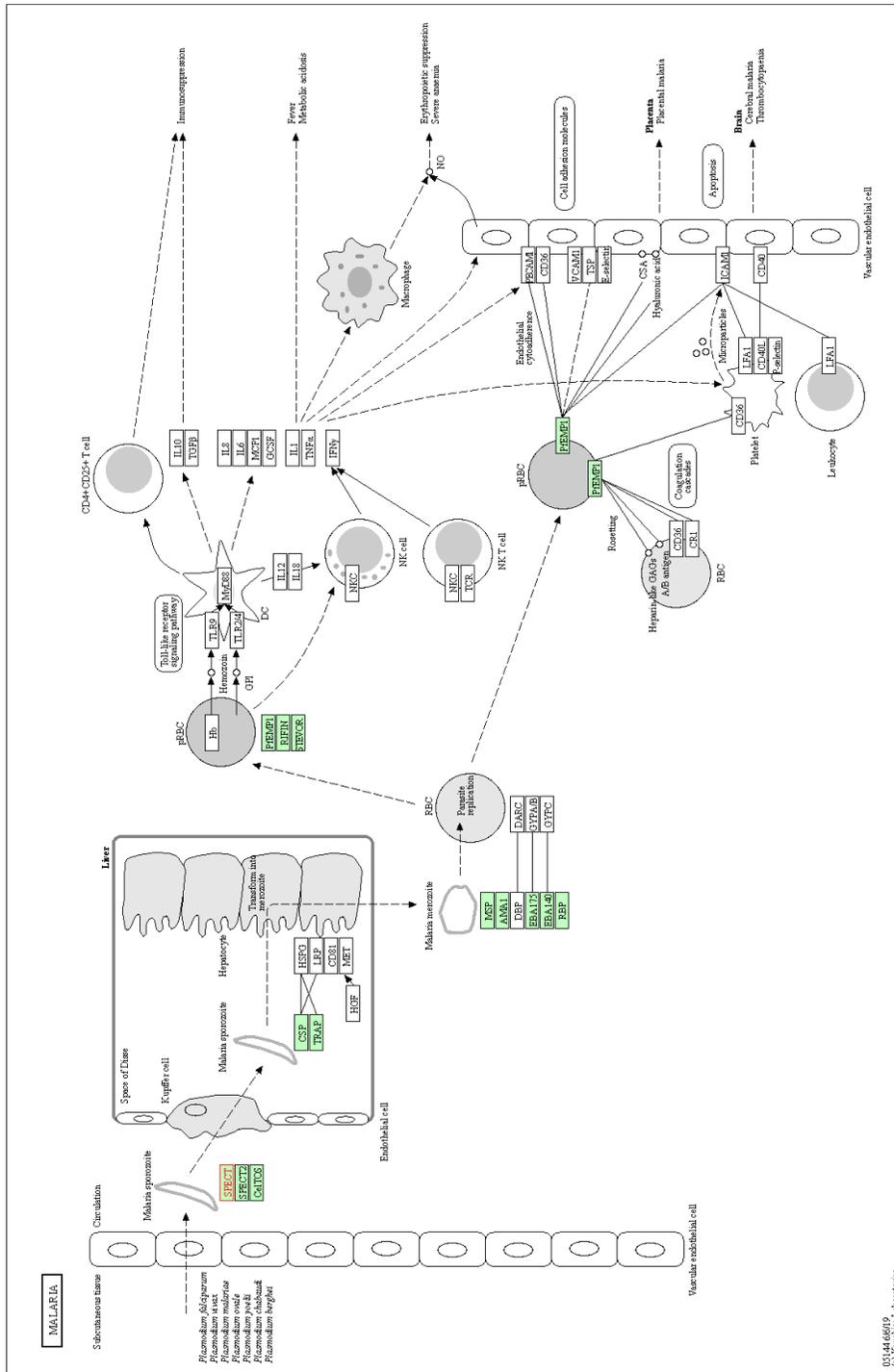
4.4 Jalur glikosilfosfatidilinositol (GPI). Beberapa faktor terlibat dalam modulasi imun yang menyebabkan patologi malaria. Misalnya, GPI terlibat dalam elisitasi respon imun bawaan. GPI, di mana-mana ditemukan di eukariota, tetapi lebih menonjol di permukaan parasit. GPI dari spesies yang berbeda menunjukkan keragaman struktural. GPI dianggap beracun karena efek buruknya dalam menginduksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , dan oksida nitrat (NO) dalam makrofag. Sitokin yang diinduksi mengarah pada perkembangan gejala seperti hipoglikemia, pireksia, demam, penyakit, dan cachexia yang mematikan. Sebaliknya, antibodi anti-GPI secara signifikan mengurangi respon pro-inflamasi. Konsisten dengan ini, data menunjukkan bahwa orang yang bertahan hidup setelah malaria berat memiliki tingkat anti-GPI yang lebih tinggi. GPI memanifestasikan efeknya melalui aktivasi protein tirosin kinase dan fosfo kinase C yang secara berurutan mengaktifkan NF κ -B (soni *et al.*, 2017).



Gambar 20. Jalur GPI

D. Protein dan Gen target antimalaria

Protein gen target adalah target kerja dari suatu senyawa-senyawa cengkeh dan sambiloto sebagai terapi antimalaria yang terlibat pada tiga jalur yaitu TLR, nukleotida siklik dan gpi. Jalur Toll-like receptor 4 pada protein-protein MyD88, NF- κ B, MAPK, NF- κ B dan AP-1. Jalur kedua yaitu TLR7 pada protein-protein MyD88, IFN, IL-12, dan NF- κ B. Jalur yang ke tiga yaitu GPI pada protein-protein TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , dan NF- κ B dan oksida nitrat (NO) dalam makrofag (*KEGG PATHWAY*, 2023)



Gambar 21. Jalur pensinyalan malaria (KEGG, 2023)

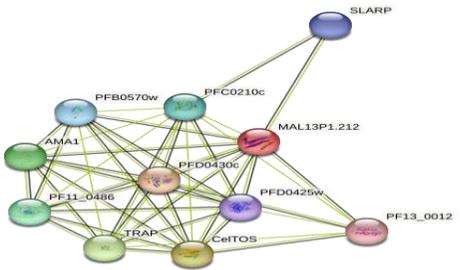
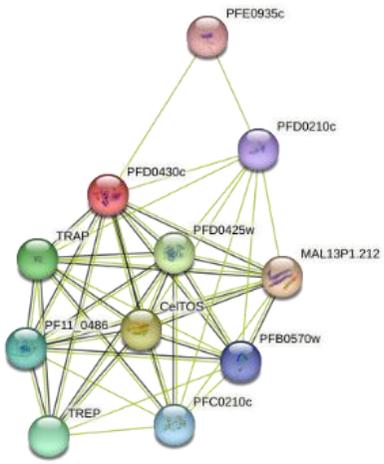
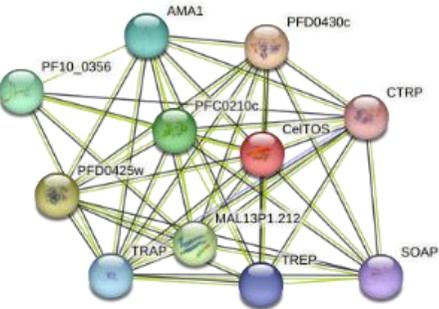
Protein gen target adalah target kerja dari suatu senyawa-senyawa cengkeh dan sambiloto sebagai terapi antimalaria yang terlibat pada protein parasit *PFENR*, *PFMDRI*, *PFCRT*, *SPECT*, *SPEFCT*,

CelTOS, CSP, TRAP, AMA1, EBA175, EBA140, Ptps-iii, Gchl, Dhps, MSPs dan glurp (KEGG PATHWAY, 2023)

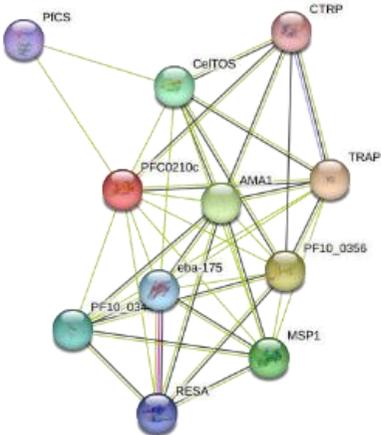
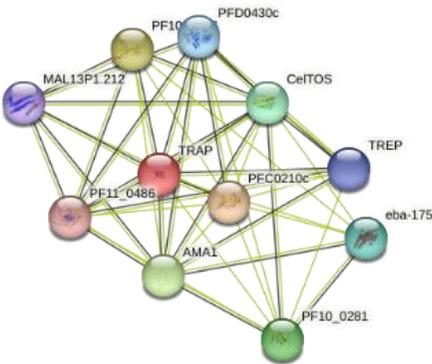
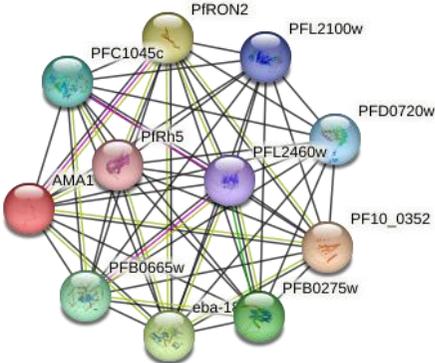
Tabel 2. Protein target parasit (KEGG PATHWAY., 2023)

PROTEIN	STING
<p><i>Plasmodium falciparum</i> <i>enoyl acyl carrier protein reductase (PfENR)</i>. Enoil [protein pembawa asil] reduktase i, Protein yang tidak terkarakterisasi, reduktase pembawa enoil-asil. yaitu enzim yang berperan dalam perkembangan parasit malaria. Inhibitor PfENR adalah senyawa yang dapat memblokir aktivitas enzim ini, berpotensi mengarah pada pengembangan obat anti-malaria baru.</p>	
<p><i>Plasmodium falciparum</i> <i>multidrug resistance 1 (pfMDR1)</i> adalah gen yang mengkodekan protein yang disebut Pgh1, yang merupakan anggota keluarga pengangkut kaset pengikat ATP (ABC). Protein ini berperan dalam pengangkutan berbagai obat dan metabolit melintasi membran plasma parasit, dan mutasi pada gen pfMDR1 telah dikaitkan dengan resistensi multiobat pada PF.</p>	
<p><i>PF. chloroquine resistance transporter (PfCRT)</i> adalah Transporter resistensi klorokuin diduga Dapat mengatur transporter endogen. Gen yang mengkode <i>PfCRT</i> terletak pada kromosom 7 dan mengkode 424 protein asam amino dengan 10 prediksi heliks transmembran yang terlokalisasi pada membran vakuola pencernaan (DV). Mutasi pada gen PfCRT telah dikaitkan dengan resistensi klorokuin pada PF, dan mutasi yang paling umum adalah penggantian lisin dengan treonin pada posisi 76 (K76T)</p>	

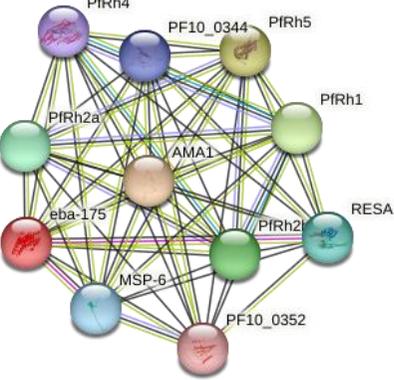
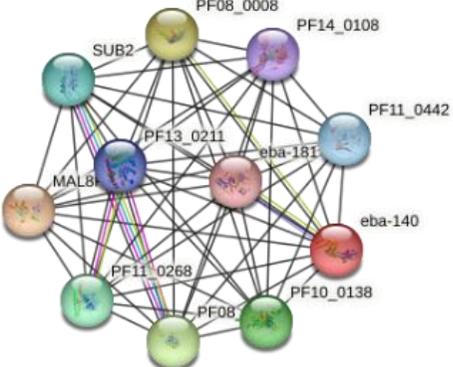
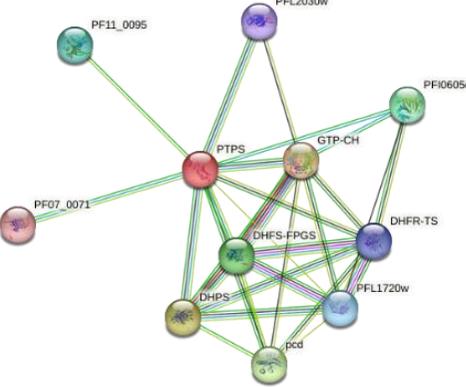
Tabel 2. Protein target parasit (KEGG PATHWAY., 2023)

PROTEIN	STING
<p><i>Sporozoite microneme protein (SPECT)</i> adalah sekelompok protein yang ditemukan di organel apikal sporozoit, yang merupakan bentuk menular dari parasit malaria yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi. Protein ini sangat penting untuk motilitas dan invasi sporozoit, karena mereka terlibat dalam pembentukan sambungan bergerak, struktur yang memungkinkan parasit memasuki sel inang.</p>	
<p><i>Sporozoite-protein-essential-for-cell-traversal (SPEFCT)</i> adalah protein mikroneme yang terlibat dalam interaksi antara sporozoit dan sel inang selama invasi. Protein yang tidak terkarakterisasi.</p>	
<p><i>Cell-traversal protein for ookinetes and sporozoites (CelTOS)</i>. Protein traversal sel PF, adalah protein yang ditemukan pada parasit malaria yang menargetkan selebaran bagian dalam membran sel untuk gangguan yang bergantung pada pori. <i>CelTOS</i> sangat penting selama traversal sel oleh parasit malaria dan merupakan kandidat vaksin malaria penghambat penularan dan infeksi terkemuka</p>	

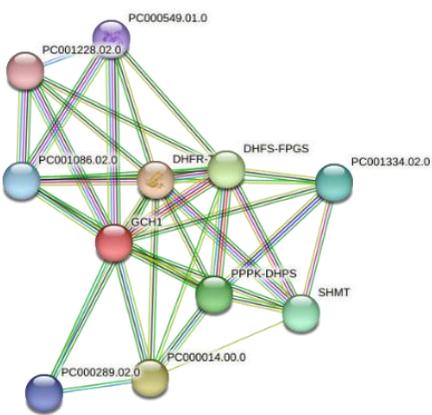
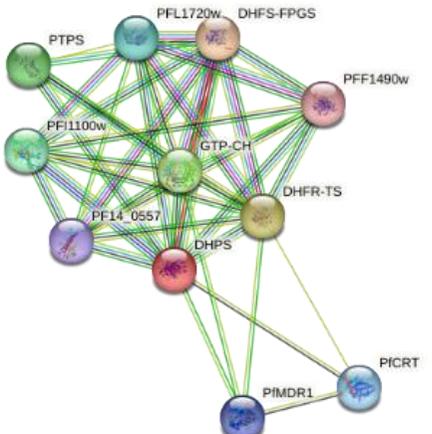
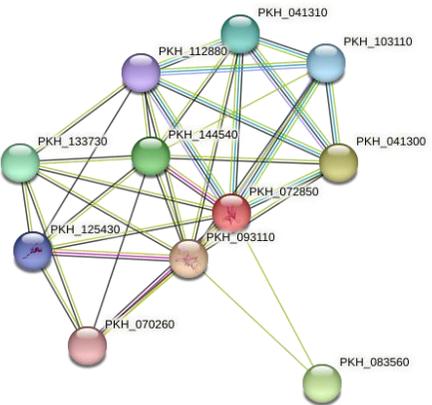
Tabel 2. Protein target parasit (KEGG PATHWAY., 2023)

PROTEIN	STING
<p><i>Circumsporozoite protein (CSP)</i>. protein sirkumsporozoit, adalah protein permukaan utama yang disintesis oleh sporozoit di kelenjar ludah nyamuk dan bertanggung jawab untuk pengikatan sporozoit ke hepatosit.</p>	
<p><i>Thrombospondin-related adhesive protein (TRAP)</i> adalah protein transmembran yang berperan penting selama invasi Plasmodium falciparum ke dalam sel hati.</p>	
<p><i>Apical Membrane Antigen 1 (AMA1)</i> adalah protein yang ditemukan pada permukaan merozoit, yang merupakan bentuk invasif dari parasit malaria yang menginfeksi sel darah merah.</p>	

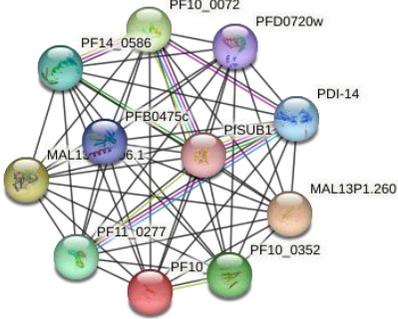
Tabel 2. Protein target parasit (KEGG PATHWAY., 2023)

PROTEIN	STING
<p><i>Erythrocyte Binding Antigen 175 (EBA175)</i> adalah protein yang ditemukan pada permukaan merozoit, yang merupakan bentuk invasif dari parasit malaria yang menginfeksi sel darah merah.</p>	
<p><i>Erythrocyte Binding Antigen 140 (EBA140)</i> Protein yang tidak terkarakterisasi; Antigen pengikat eritrosit-140</p>	
<p><i>Dihydroneopterin triphosphate aldolase (PTPS-III) / 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase</i>; Protein yang tidak terkarakterisasi; 6-pyruvoyltetrahydropterin sintase</p>	

Tabel 2. Protein target parasit (KEGG PATHWAY., 2023)

PROTEIN	STING
<p><i>Gtp siklohidrolase i (Gch1)</i> adalah enzim yang mengkatalisis konversi GTP menjadi dihydroneopterin triphosphate, yang merupakan prekursor pertama dari tetrahydrofolate dan tetrahydrobiopterin. <i>GCH1</i> adalah enzim pertama dalam sintesis de novo tetrahydrobiopterin (BH4), yang merupakan kofaktor esensial untuk hidrosilase asam amino aromatik dan sintase nitrat oksida.</p>	
<p><i>dihidropteroat sintase (Dhps)</i> adalah enzim yang mengkatalisis kondensasi asam para-aminobenzoic (pABA) dengan 6-hydroxymethyl-7,8-dihidropterin-pyrophosphate (DHPPP) untuk membentuk dihydropteroate, yang merupakan prekursor tetrahydrofolate. DHPS adalah enzim kunci dalam jalur biosintetik folat dan merupakan target antibiotik seperti sulfonamida</p>	
<p><i>Merozoite Surface Proteins (MSPs)</i> adalah protein yang ditemukan pada permukaan merozoit, yang merupakan bentuk invasif dari parasit malaria yang menginfeksi sel darah merah. MSP-1 dan MSP-2 adalah protein berlabuh GPI yang paling melimpah di permukaan merozoit Plasmodium.</p>	

Tabel 2. Protein target parasit (KEGG PATHWAY., 2023)

PROTEIN	STING
<p><i>Glutamatrich protein (glurp)</i> adalah antigen permukaan parasit malaria <i>Plasmodium falciparum</i> yang berfungsi sebagai komponen vaksin klinis dan juga digunakan sebagai penanda genetik untuk genotipe malaria dalam studi epidemiologi</p>	

Protein gen target adalah target kerja dari suatu senyawa-senyawa cengkeh dan sambiloto sebagai terapi antimalaria yang terlibat pada protein.

Tabel 3. Protein target malaria (KEGG PATHWAY., 2023)

No	Kode protein	Peran
1.	HBB	Protein HBB, atau subunit beta hemoglobin, memainkan peran penting dalam struktur dan fungsi hemoglobin, protein yang bertanggung jawab membawa oksigen dalam sel darah merah (NIH., 2023)
2.	TNF	Protein TNF (tumor necrosis factor) adalah sitokin proinflamasi multifungsi yang termasuk dalam superfamili faktor nekrosis tumor. Ini terutama diproduksi oleh makrofag yang diaktifkan, limfosit T, dan sel kekebalan lainnya sebagai bagian dari respons peradangan tubuh (NIH., 2023)
3.	CD36	CD36 adalah reseptor glikoprotein transmembran yang memainkan peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk imunitas, metabolisme, angiogenesis, dan perilaku (PubMed., 2010)
4.	ICAM1	<i>Interseluler Adhesi Molekul 1</i> adalah glikoprotein permukaan sel yang berfungsi sebagai reseptor adhesi, memainkan peran penting dalam berbagai respons seluler, termasuk peradangan, resolusi cedera, dan tumorigenesis (NIH., 2023)
5.	CR1	Protein CR1 adalah glikoprotein multifungsi yang memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh, khususnya dalam penangkapan dan pembersihan patogen yang teropsonisasi komplemen oleh eritrosit (UniProt., 2023)
6.	ACKR1	Protein ACKR1, juga dikenal sebagai Atipikal Chemokine Receptor 1 atau DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines), merupakan reseptor kemokin yang berperan dalam regulasi peradangan dan respon imun (GenCard., 2023)
7.	GYPC	Protein ini merupakan sialoglikoprotein kecil pada membran eritrosit manusia. Antigen Gerbich golongan darah dan reseptor untuk merozoit <i>Plasmodium falciparum</i> kemungkinan besar terletak dalam domain ekstraseluler. Glikoforin-C berperan penting dalam mengatur stabilitas sel darah merah (UniProt., 2023)

No	Kode protein	Peran
8.	GYPA	Glikoforin A adalah protein membran intrinsik utama eritrosit. Segmen glikosilasi terminal-N, yang terletak di luar membran eritrosit, mempunyai reseptor golongan darah MN. Tampaknya penting untuk fungsi SLC4A1 dan diperlukan untuk aktivitas SLC4A1 yang tinggi. Mungkin terlibat dalam translokasi SLC4A1 ke membran plasma (UniProt., 2023)
9.	GYPB	Komponen kompleks ankyrin-1, kompleks multiprotein yang terlibat dalam stabilitas dan bentuk membran eritrosit (UniProt., 2023)
10.	IL10	Sitokin pengatur kekebalan tubuh utama yang bekerja pada banyak sel sistem kekebalan tubuh yang memiliki fungsi anti-inflamasi yang mendalam, membatasi gangguan jaringan berlebihan yang disebabkan oleh peradangan. Secara mekanis, IL10 berikatan dengan reseptor heterotetramernya yang terdiri dari IL10RA dan IL10RB yang mengarah ke fosforilasi STAT3 yang dimediasi JAK1 dan STAT2 (PubMed., 2009)
11.	IFNG	Interferon tipe II diproduksi oleh sel imun seperti sel T dan sel NK yang memainkan peran penting dalam respons antimikroba, antivirus, dan antitumor dengan mengaktifkan sel imun efektor dan meningkatkan presentasi antigen (UniProt., 2023)
12.	IL6	Bertindak sebagai faktor penting dalam homeostasis tulang dan pembuluh darah secara langsung atau tidak langsung melalui induksi VEGF, menghasilkan peningkatan aktivitas angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah (UniProt., 2023)
13.	TLR9	Komponen kunci dari imunitas bawaan dan adaptif. TLR (Reseptor mirip tol) mengontrol respons imun tubuh terhadap patogen melalui pengenalan pola molekuler spesifik mikroorganisme. TLR9 adalah TLR penginderaan nukleotida yang diaktifkan oleh dinukleotida sitidin-fosfat-guanosin (CpG) yang tidak termetilasi. Bertindak melalui MYD88 dan TRAF6, menyebabkan aktivasi NF-kappa-B, sekresi sitokin dan respon inflamasi (UniProt., 2023)
14.	TLR4	Reseptor transmembran yang berfungsi sebagai reseptor pengenalan pola yang mengenali pola molekuler terkait patogen dan kerusakan (PAMP dan DAMP) untuk menginduksi respons imun bawaan melalui jalur pensinyalan hilir (UniProt., 2023)
15.	TLR2	Bekerja sama dengan LY96 untuk memediasi respon imun bawaan terhadap lipoprotein bakteri dan komponen dinding sel mikroba lainnya. Bekerja sama dengan TLR1 atau TLR6 untuk memediasi respon imun bawaan terhadap lipoprotein atau lipopeptida bakteri (UniProt., 2023)
16.	IL1B	Sitokin pro-inflamasi yang kuat (UniProt., 2023)
17.	PECAM1	Molekul adhesi sel yang diperlukan untuk migrasi transendotel leukosit (TEM) pada sebagian besar kondisi inflamasi (UniProt., 2023)
18.	THBS1	Trombospondin-1 (THBS1) adalah protein yang dikodekan oleh gen THBS1 dan diketahui memainkan berbagai peran dalam tubuh manusia. Ini adalah protein yang disekresikan yang bertindak dalam lingkungan mikro tumor untuk menghambat angiogenesis, mengatur kekebalan antitumor, dan merangsang sel tumor (NIH., 2023)

No	Kode protein	Peran
19.	VCAM1	Glikoprotein adhesi sel sebagian besar diekspresikan pada permukaan sel endotel yang berperan penting dalam pengawasan imun dan peradangan (UniProt., 2023)
20.	CCL2	Bertindak sebagai ligan untuk reseptor kemokin CC CCR2. Memberi sinyal melalui pengikatan dan aktivasi CCR2 dan menginduksi respons kemotaktik yang kuat dan mobilisasi ion kalsium intraseluler (UniProt., 2023)
21.	SELP	Mungkin bertanggung jawab atas beberapa sifat pertahanan antioksidan ekstraseluler selenium atau mungkin terlibat dalam pengangkutan selenium. Dapat memasok selenium ke jaringan seperti otak dan testis (UniProt., 2023)
22.	CD81	Komponen struktural mikrodoman membran khusus yang dikenal sebagai mikrodoman yang diperkaya tetraspanin (TERMs), yang bertindak sebagai platform untuk pengelompokan dan pensinyalan reseptor. Penting untuk perdagangan dan kompartementalisasi reseptor CD19 pada permukaan sel B yang diaktifkan (UniProt., 2023)
23.	CSF3	aktor perangsang koloni granulosit/makrofag adalah sitokin yang bertindak dalam hematopoiesis dengan mengendalikan produksi, diferensiasi, dan fungsi 2 populasi sel darah putih terkait dalam darah, yaitu granulosit dan monosit-makrofag. CSF ini menginduksi granulosit (UniProt., 2023)
24.	TGFB2	Trombospondin-1 (THBS1) adalah protein yang telah dikaitkan dengan aktivasi transformasi faktor pertumbuhan-beta (TGF- β) pada berbagai penyakit (NIH., 2023)
25.	MYD88	Protein adaptor yang terlibat dalam jalur pensinyalan reseptor mirip Tol dan reseptor IL-1 dalam respons imun bawaan (UniProt., 2023)
26.	IL12A	Heterodimerisasi dengan IL12B untuk membentuk sitokin IL-12 atau dengan EB13/IL27B untuk membentuk sitokin IL-35 (UniProt., 2023)
27.	TGFB2	Trombospondin-2 (THBS2) adalah protein yang terbukti memainkan peran penting dalam aktivasi faktor pertumbuhan transformasi laten-beta (TGF- β) dalam berbagai kondisi fisiologis dan patologis. Protein THBS1, yang dikodekan oleh gen THBS1, telah dikaitkan dengan regulasi aktivasi TGF- β laten pada fibrosis hati, epidermolisis bulosa distrofi resesif, dan penyakit lainnya (NIH., 2023)
29.	HGF	Faktor Pertumbuhan Hepatosit (HGF) merupakan protein multifungsi yang berperan penting dalam berbagai fungsi biologis. Ini adalah mitogen kuat untuk sel hepatosit parenkim dewasa dan bertindak sebagai faktor pertumbuhan untuk spektrum jaringan yang luas (UniProt., 2023)
30.	MET	Reseptor tirosin kinase yang mentransduksi sinyal dari matriks ekstraseluler ke dalam sitoplasma dengan mengikat faktor pertumbuhan hepatosit/ligan HGF. Mengatur banyak proses fisiologis termasuk proliferasi, hamburan, morfogenesis, dan kelangsungan hidup (UniProt., 2023)
31.	SDC1	Proteoglikan permukaan sel yang mengandung heparan sulfat dan kondroitin sulfat dan yang menghubungkan sitoskeleton ke matriks interstisial (Berdasarkan kesamaan)Mengatur biogenesis

No	Kode protein	Peran
		eksosom bersama dengan SDCBP dan PDCD6IP (UniProt., 2023)
32.	SELE	Glikoprotein permukaan sel yang berperan dalam imunoadhesi. Memediasi adhesi neutrofil darah di endotelium yang diaktifkan sitokin melalui interaksi dengan SELPLG/PSGL1. Mungkin memiliki peran dalam morfogenesis kapiler (UniProt., 2023)
33.	IL18	Sitokin pro-inflamasi terutama terlibat dalam perbaikan penghalang epitel, sel T-helper 1 (Th1) terpolarisasi dan respon imun sel pembunuh alami (NK) (UniProt., 2023)

E. *Network Pharmacology*

Farmakologi merupakan ilmu yang mempelajari tentang pengaruh dan reaksi obat pada sel hidup. *Network farmakologi* ini melibatkan penerapan analisis untuk menentukan protein target yang paling berpengaruh dalam penyembuhan suatu penyakit, dan untuk mengidentifikasi molekul atau senyawa apa yang dapat menargetkan protein-protein tersebut. *Network farmakologi* melibatkan banyak komponen senyawa kimia yang saling bekerja pada satu atau beberapa target protein penyebab penyakit (multicomponent-network target) (Rosyadah *et al.*, 2017). *Network farmakologi* adalah suatu ilmu interdisiplin berdasarkan pada farmakologi, jaringan biologi, sistem biologi, bioinformatika, ilmu komputer, dan disiplin ilmu lainnya yang digunakan untuk memahami mekanisme obat dalam perspektif jaringan. Ilmu ini bertujuan untuk memahami penyakit secara sistematis, menemukan target obat, mengetahui bagaimana interaksi jaringan antara obat dengan tubuh, sehingga dapat meningkatkan khasiat obat (Rifai, 2017). *Network farmakologi* lebih efektif untuk membangun jaringan “senyawa-protein/gen-protein” dan mampu memberikan gambaran kompleksitas antara sistem biologis, obat-obatan, dan penyakit perspektif jaringan (Zhang, 2019). Obat sintesis yang mengandung satu senyawa aktif dengan satu protein target suatu penyakit tidak dapat mengatasi penyakit kompleks yang menargetkan banyak protein sekaligus. Hal ini berbeda dengan ramuan bahan alam yang dalam sekaligus dapat melibatkan banyak komponen senyawa dan protein target. Tanaman obat juga lebih tepat dan lebih aman digunakan untuk penyakit metabolik dan degeneratif (Azizah, 2017).

F. Perangkat lunak dan *web server*

1. *Cytoscape*

Cytoscape adalah perangkat lunak yang kuat dan mudah digunakan untuk memvisualisasikan jaringan. *Cytoscape* memvisualisasi informasi sebagai gambar dan dimensi jaringan, serta properti visual dari node atau tepi yang dapat disesuaikan menurut parameternya (Nempomnyachiy, 2015). *Cytoscape* merupakan alat visualisasi jaringan berbasis web yang interaktif, webserver ini dapat dikustomisasi dan dimasukkan ke dalam situs web manapun. *Cytoscape* adalah platform perangkat lunak sumber terbuka untuk memvisualisasikan jaringan interaksi molekuler dan jalur biologis dan mengintegrasikan jaringan ini dengan anotasi, profil ekspresi gen, dan data status lainnya. Meskipun *Cytoscape* pada awalnya dirancang untuk penelitian biologi, sekarang ini adalah platform umum yang juga digunakan untuk analisis dan visualisasi jaringan yang kompleks (Avivi *et al.*, 2021). Distribusi inti *Cytoscape* menyediakan serangkaian fitur dasar untuk integrasi, analisis, dan visualisasi data. Fitur tambahan tersedia sebagai aplikasi (sebelumnya disebut Plugin). Aplikasi tersedia untuk analisis profil jaringan dan molekuler, tata letak baru, dukungan format file tambahan, pembuatan skrip, dan koneksi dengan database.

Prinsip sentral *Cytoscape* adalah grafik jaringan yang meliputi gen, protein, dan sel. Pasien direpresentasikan sebagai node atau simpul, sedangkan tepi antara node direpresentasikan dari interaksi biologis. Data diintegrasikan ke dalam jaringan menggunakan alat yang memetakan simpul ke nilai data seperti ekspresi gen dan fungsi protein. Nilai data dari node dan tepi yang dapat digunakan sebagai visualisasi adalah seperti warna, bentuk, dan ukuran untuk melakukan pencarian jaringan yang kompleks (Smoooh, 2011)

2. *IJAH Analytics*

IJAH (Indonesia Jamu Herbs) Analytics adalah suatu sistem yang berisi tentang pengolahan data antara tumbuhan, senyawa, dan protein yang saling berhubungan satu sama lain (Hutomo, 2019). *Ijah Analytics* berfungsi untuk mengetahui konektivitas atau hubungan tumbuhan ke senyawa lalu protein dan akhirnya terhadap penyakit, mengetahui protein atau penyakit yang ditargetkan dengan memasukkan nama tumbuhan atau senyawa dan sebaliknya, untuk mendapatkan validasi atau memeriksa secara silang beberapa komponen tumbuhan, yaitu formula jamu yang memiliki khasiat tertentu (Fazriani, 2019). Data yang didapat dari *Ijah Analytics*

kemudian dimasukkan pada KNApSAcK untuk melihat data senyawa metabolit suatu tanaman.

3. KNApSAcK

KNApSAcK adalah suatu *web server* basis data metabolit mengenai hubungan antara spesies dengan metabolitnya. *Web server* ini menyediakan data metabolit dari spesies tanaman yang bertujuan untuk memudahkan peneliti dalam melakukan riset mengenai metabolomik. KNApSAcK saat ini sudah berisi sebanyak 50.048 data metabolit yang berasal dari 20.741 jenis tanaman dan menghasilkan 101.500 hubungan spesies dan metabolit (Hasanah, 2018). Data yang didapatkan dari KNApSAcK kemudian diinput dalam DrugCentral untuk melihat protein target obat anti hipertensi secara umum.

4. Kegg Pathway

KEGG Pathway (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) adalah basis pengetahuan atau ensiklopedia untuk menganalisis sistematis fungsi gen yang menghubungkan informasi genom dengan informasi fungsional. Informasi genomik tersimpan dalam database genes yang merupakan kumpulan katalog gen untuk semua genom, sedangkan informasi fungsional tersedia dalam database pathway yang berisi representasi grafis dari proses seluler seperti proses metabolisme, transport membran, transduksi sinyal, dan siklus sel. Gangguan jalur KEGG dijelaskan pada database penyakit dan obat. Database penyakit adalah kumpulan entri penyakit yang masing-masing terdiri dari daftar gen penyakit, karsinogen (untuk kanker), patogen (untuk penyakit menular), dan faktor lingkungan lain. Basis data obat adalah kumpulan lengkap obat yang telah disetujui yang berisi informasi target obat, metabolisme obat, metabolisme enzim dan pengangkutan, serta oleh substrat, inhibitor, dan penginduksi. Sehingga database penyakit dan obat dapat diintegrasikan sebagai pathway dan database jaringan molekuler lainnya digunakan untuk memahami jaringan molekuler yang terganggu. Terdapat pula alat pemetaan yang disebut KEGG Mapper merupakan suatu alat pemetaan KEGG untuk menghubungkan objek molekuler (gen, protein, metabolit, dan glikan) ke objek yang lebih tinggi (jalur, modul, hierarki, taksonomi, dan penyakit) (Kanehisa *et al.*, 2016)

5. Pubchem

PubChem merupakan arsip informasi kimia publik utama yang berfungsi untuk menemukan molekul secara struktural yang mirip dengan senyawa yang sudah diketahui sebelumnya dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dengan bioaktivitasnya. Informasi aktivitas

biologis dan deskripsi zat kimia dari PubChem bersumber oleh lebih dari 400 kontributor data. Selain itu PubChem juga berguna untuk menemukan ligan poli farmakologis (multi-target) dan mengidentifikasi target makromolekul baru dari senyawa kimia (untuk memprediksi efek samping obat). Situs ini dikelola dan dikembangkan oleh Institut Kesehatan Nasional Amerika Serikat (NIH). PubChem terdiri dari tiga database utama yang saling berhubungan satu sama lain yaitu Substance, BioAssay, dan Compound. Situs ini menyediakan platform berisi intisari bioaktivitas berkualitas dari senyawa yang diuji dan data senyawa dapat diperoleh dalam bentuk comma separated-value (CSV). Data utama PubChem yaitu berisi molekul kecil yang juga mencakup identitas molekul lain seperti mikro-RNA (siRNA dan miRNA), peptida, lipid, karbohidrat, dan lain-lain (Kim S., 2016). Data yang ada pada PubChem berasal lebih dari 100 sumber data baru termasuk literatur kimia dari Thieme Chemistry, Chemical and physical property dari SpringerMaterials, dan dari World Intellectual Properties Organization (WIPO) (Kim *et al.*, 2021).

6. Uniprot

Uniprot (Universal Protein Resource) adalah situs terbesar yang menjadi sumber informasi mengenai urutan protein dan anotasi fungsional yang stabil, komprehensif, dan dapat diakses secara bebas. Situs ini menjadi pusat untuk menyimpan dan menghubungkan informasi dari berbagai sumber dan katalog urutan protein terlengkap. Uniprot terdiri dari empat komponen utama antara lain Uniprot Knowledgebase, Uniprot Reference Clusters, Uniprot Archive, Uniprot Metagenomic and Environmental Sequences database (Uniprot, 2007).

7. String

String merupakan database yang berfungsi untuk menemukan kumpulan jaringan protein pada organisme. String mengandung protein sebanyak 9.643.743 dari 2.031 jaringan yang telah melibatkan 1.380.838.440 kelompok interaksi. Target gen yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam database string untuk mendapatkan interaksi jaringan protein-protein (Zhang *et al.*, 2019). Selain itu *web server* ini dapat digunakan dalam merancang suatu jaringan baik dalam skala besar maupun skala kecil. Kemudian diimpor ke *Cytoscape* untuk memvisualisasikan dan menganalisis protein (Szklańczyk *et al.*, 2016).

8. Swiss Target Prediction

Swiss Target Prediction merupakan *web server* yang digunakan untuk memprediksi secara akurat mengenai target molekul bioaktif berdasarkan kombinasi ukuran kesamaan 2D dan 3D dengan ligan yang

diketahui. Selain itu Swiss Target prediction memiliki beberapa fitur khusus lainnya yaitu memberikan hasil dalam lima spesies organisme yang berbeda, dan 33 memprediksi pemetaan dengan homologi target di dalam dan di antara spesies yang berbeda. Prediksi ini dapat memberikan petunjuk mengenai bagaimana suatu senyawa atau perancah dapat dimodifikasi secara kimia untuk meningkatkan aktivitasnya pada target tertentu dengan membandingkan ligan yang diketahui memiliki beberapa kesamaan (Gfeller *et al.*, 2014)

9. SEA (*Similarity Ensemble Approach*).

SEA merupakan *web server* yang menghubungkan protein satu sama lain berdasarkan kesamaan kimia diantara ligan terikatnya dan telah diterapkan dalam identifikasi target baru untuk obat-obatan lama ataupun bahan alam untuk diprediksi efek samping dan untuk memprediksi potensi indikasi terapi anatomi (ATC) dari obat yang telah disetujui (Wang *et al.*, 2016).

10. ChEMBL

ChEMBL adalah database molekul bioaktif yang dikurasi secara manual dengan sifat seperti obat. Ini menyatukan data kimia, bioaktivitas, dan genom untuk membantu penerjemahan informasi genom menjadi obat baru yang efektif. ChEMBL dibuat dengan tujuan untuk menjembatani keterbatasan data-data bioaktivitas dari jurnal dengan menyediakan cakupan yang luas di seluruh rangkaian target organisme, dan pengukuran bioaktivitas yang dilaporkan dalam literatur ilmiah dengan berbagai kemampuan pencarian yang mudah diakses oleh pengguna dan dapat diakses pada <http://www.ebi.ac.uk/chembl/db> (Bento *et al.*, 2013).

G. Landasan teori

Protein target yang dapat diprediksi pada patofisiologi parasit malaria yaitu protein *PFENR*, *PFMDRI*, *PFCRT*, *SPECT*, *SPEFCT*, *CeLTOS*, *CSP*, *TRAP*, *AMA1*, *EBA175*, *EBA140*, *Ptps-iii*, *Gch1*, *Dhps*, *MSPs* dan *glurp*. Protein target yang dapat diprediksi pada patofisiologi malaria memiliki dua jalur yang dimana pada jalur toll-like receptor (TLR) protein yang diprediksi yaitu interleukin (IL)-12, IL-8, dan interferon (IFN)- γ . Jalur nukleotida siklik protein yang diprediksi yaitu protein kinase yang bergantung pada cGMP [protein kinase G (PKG)], dan subunit pengatur dan katalitik yang bergantung pada cAMP protein kinase, dan nucleotide phosphodiesterase (PDE).

Protein target yang dapat diprediksi pada patofisiologi malaria yaitu protein *HBB*, *TNF*, *Cd36*, *ICAM 1*, *CR1*, *ACKRI*, *GYPA*, *GYPB*, *GYPC*, *IL10*, *IFNG*, *IL6*, *TLR9*, *TLR4*, *TLR2*, *IL1B*, *SELE*, *IL18*, *PECAMI*, *TGFB1*, *VCAM1*, *CCL2*, *SELP*, *CD81*, *CSF3*, *TGFB2*, *MYD88*, *IL12A*, *TGFB3*, *ITGB2*, *HGF*, *MET*, dan *SDC1*

Obat berdasarkan cara kerja obat pada siklus hidup *plasmodia* yaitu obat anti malaria *skizontosida* darah, anti malaria jenis ini mencegah dan membunuh plasmodium yang hidup dalam darah contohnya *aritmisin* dan turunannya. Obat anti malaria *skizontosida* jaringan, anti malaria jenis satu ini membunuh plasmodium pada fase eksoeritrosik dan mencegah invasi plasmodium dalam sel darah contohnya *proguanil* dan *pirimetamin*. Obat anti malaria *gametosida* yang membunuh stadium gametosit di darah yaitu primakuin. Obat anti malaria *sporotosida* yang tidak berpengaruh langsung pada gametosit dalam tubuh manusia namun mencegah sporogoni pada tubuh nyamuk. Penggolongan obat berdasarkan tempat kerja obat antara lain obat golongan *4-aminokuinolin*, antibiotik, dan atorvakuon. Obat anti malaria *sulfadoksin* *pyrimetamin* dan kombinasi baru *kloroguanil-dapson*, generasi obat dari artemisin yang menghasilkan radikal bebas berfungsi untuk mengalkilasi membran parasit. (Muti'ah, 2013).

Resistensi artemisinin pada *P. falciparum* potensial menjadi penghambat terapi malaria dimana hal ini dikaitkan dengan mutasi pada kelch13 (Ashley *et al.*, 2014). Resistensi terhadap kina terkait dengan *pfMDR1* yang diamplifikasi, sedangkan resistensi *sulfadioksin-pirimetamin* terkait dengan mutasi gen *P. falciparum* di *hydrofolate reductase (pfDHFR)* dan *P. falciparum dihydroprotease (pfDHPS)*, yang merupakan tempat aksi untuk *sulfadioksin* dan *pirimetamin* (Wicht *et al.*, 2020). Efek samping dari obat-obatan malaria yang muncul dan dilaporkan, antara lain pusing, nyeri perut, ruam, menekan hematopoiesis, anemia megaloblastik, agranulositosis, aplastik anemia, reaksi hipersensitifitas, sindrom Steven Johnson, dermatitis eksfoliatifa, serum sickness, gangguan fungsi hati, anoreksia, muntah, dan anemia hemolitik (Waadana *et al.*, 2016).

Ekstrak sambiloto sangat menekan profelensi *P. berghei* dengan mengaktifkan kembali enzim antioksidan kunci dismutase superoksidasi. Ekstrak daun sambiloto juga menunjukkan aktivitas penghambatan yang substansi terhadap plasmodium dengan konsentrasi pembabatan 50%. fraksi akar sambiloto memiliki aktivitas

antiplasmodial terhadap *P. falciparu*, hanya senyawa *1,2-dihidroksi-6,8-dimethoxy-xantone* yang memiliki aktivitas antiplasmodial substansial terhadap *P. falciparum* dengan IC₅₀ nilai 4 µg/mL. Senyawa ini juga menunjukkan aktivitas antimalaria *in vivo* pada mencit yang terinfeksi *P. berghei*, di mana ia menghasilkan penurunan yang substansial (62%) pada parasitemia (Okhuarobo *et al.*, 2014). Ekstrak sambiloto efektif menurunkan parasitemia tikus yang terinfeksi secara signifikan ($p < 0,05$). ekstrak pada 500 dan 1000 mg/ml bersaing baik dengan klorokuin dengan mengurangi jumlah parasit menjadi nol pada hari pertama. uji *in vitro* melaporkan kemanjuran antiplasmodial dari ekstrak 5 mg/ml sebesar 1,8% menjadi 0,26% pada dosis 50 mg/ml (Isunu *et al.*, 2023)

Dharmawati dkk. (2018) membuktikan aktivitas cengkeh (*Syzygium aromaticum L*) dalam penelitiannya. Pada uji *in vivo*, rata-rata persentase penghambatan terhadap Plasmodium lebih besar pada dosis uji 25 mg/kg BB baik ekstrak metanol bunga maupun tangkai bunga cengkeh. Ekstrak metanol cengkeh berpengaruh sebagai antimikroba dan mengatasi penyakit lain seperti anti-bakteri. Aktivitas antiplasmodial yang menjanjikan ditemukan dalam ekstrak dari cengkeh, IC₅₀ 3D7:13 µg/mL, (ekstrak etil asetat) dan 6,25 µg/mL (ekstrak metanol) (Bagavan *et al.*, 2013). Hasil uji *in vitro* antimalaria menggunakan senyawa turunan *Oleanolic Acid* (OA) atau nama lainnya *caryophyllendari* bunga cengkeh 3-O-Acetyl-Oleanolic acid (OAA) menunjukkan IC₅₀ 4,3 µg/mL dan OA mempunyai IC₅₀ 27,4 µg/ml terhadap *P. Falciparum* (Fadipe *et al.*, (2017)

Network farmakologi merupakan suatu penelitian yang mengungkap mekanisme suatu penyakit yang kompleks serta dapat digunakan untuk merumuskan strategi dalam pengobatan yang akan menjanjikan berdasarkan dari perspektif sistem. *Network farmakologi* merupakan sebuah alat yang efisien dalam memperoleh wawasan yang komprehensif serta sistematis ke dalam sifat polifarmakologi “*multicompound, multitarget, dan multipathway*” pada obat-obat herbal. *Network farmakologi* secara luas dipergunakan untuk mengeksplorasi senyawa kimia aktif dari satu obat herbal dan terapeutiknya. *Network farmakologi* menganalisis bagaimana mekanisme sistematis yang terkait mengenai interaksi antara berbagai komponen serta target utamanya (Lee *et al.*, 2021).

H. Keterangan empiris

Pada penelitian ini keterangan empiris meliputi:

1. Data protein-protein target yang terlibat dalam patofisiologi malaria yaitu protein *PFENR*, *PFMDRI*, *PFCRT*, *SPECT*, *SPEFCT*, *CeITOS*, *CSP*, *TRAP*, *AMA1*, *EBA175*, *EBA140*, *Ptps-iii*, *Gch1*, *Dhps*, *MSPs*, *glurp* *HBB*, *TNF*, *Cd36*, *ICAM 1*, *CR1*, *ACKRI*, *GYPA*, *GYPB*, *GYPC*, *IL10*, *IFNG*, *IL6*, *TLR9*, *TLR4*, *TLR2*, *IL1B*, *SELE*, *IL18*, *PECAM1*, *TGFB1*, *VCAM1*, *CCL2*, *SELP*, *CD81*, *CSF3*, *TGFB2*, *MYD88*, *IL12A*, *TGFB3*, *ITGB2*, *HGF*, *MET*, dan *SDC1*.
2. Data protein molekuler yang diprediksi menjadi target kerja seluruh senyawa pada cengkeh dan sambiloto sebagai anti malaria diperoleh dari skrining protein target utama di jaringan PPI dengan menggunakan fungsi *network analyzer*, diperoleh node hubungan *target to target*.
3. Membangun profil *network farmakologi* kandungan senyawa cengkeh dan sambiloto yang diprediksi menjadi protein target malaria yang diperoleh dari *software Cytoscape*.