

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular kedua yang paling mematikan di Dunia setelah HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Perkiraan jumlah kasus tuberkulosis yang dimuat dalam laporan global WHO (*World Health Organization*) tentang tuberkulosis tahun 2014 bahwa ada 9,0 juta kasus tuberkulosis baru pada tahun 2013 dan 1,5 juta kematian yang disebabkan tuberkulosis (1,1 juta diantaranya penderita yang negatif HIV dan 0,4 juta penderita yang positif HIV). Pada tahun 2013, diperkirakan ada 3,3 juta kasus tuberkulosis dan 510.000 penderita tuberkulosis wanita mengalami kematian, serta diperkirakan 550.000 kasus tuberkulosis pada anak-anak dan 80.000 penderita anak-anak yang meninggal. Dari 82 % kasus tuberkulosis tahun 2013 diseluruh dunia, ada 6 negara yang memiliki jumlah kasus tuberkulosis terbesar yaitu India (2 - 2,3 juta kasus), China (0,9 -1,1 juta kasus), Nigeria (340.000 – 880.000 kasus), Pakistan (370.000 – 650.000 kasus), Indonesia (410.000 – 520.000 kasus) dan Afrika selatan (410.000–520.000 kasus) (WHO, 2014).

Berdasarkan angka yang dikeluarkan WHO diatas, jumlah kasus penderita tuberkulosis di Indonesia termasuk kategori yang tinggi di Dunia, Indonesia juga memiliki resiko tahunan infeksi tuberkulosis (*Annual Risk Tuberculosis Infection = ARTI*) yang cukup tinggi dan bervariasi antara 1-3 %. Pada daerah yang memiliki ARTI 1 %, berarti setiap tahun diantara 1000 penduduk, 10 (sepuluh) orang akan terinfeksi tuberkulosis. Dari keterangan

tersebut diatas maka di Indonesia dengan ARTI 1 %, maka diantara 100.000 penduduk rata-rata terjadi 100 (seratus) penderita tuberkulosis setiap tahunnya (RI, 2005). Menurut Penelitian A. Bachtiar tentang resiko tahunan infeksi tuberkulosis di Provinsi Sumatera Barat, Indonesia yang dilakukan survey terhadap siswa sekolah dasar kelas 1 hingga kelas 3 dari 72 sekolah dasar yang ada di Sumatera Barat didapatkan hasil bahwa diantara siswa sekolah dasar (baik yang memiliki atau tidak bekas imunisasi BCG) didapatkan persentase ARTI dengan range 0.8–1.3% dan 0.9–1.4% (Bachtiar et al., 2008).

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi dari *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* termasuk penyakit infeksi yang paling sulit disembuhkan dari semua jenis infeksi bakteri. Hal tersebut disebabkan karena dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* yang kaya akan lipid yang tidak mudah ditembus oleh senyawa antibiotik. Sel-sel *Mycobacterium tuberculosis* juga lambat berkembang dan dapat menjadi *dormant* (tidak aktif). Perkembangan sel-sel *Mycobacterium tuberculosis* tergantung kepada kecepatan membelah sel-selnya. Karakteristik ini menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* sulit disembuhkan dan mudah menimbulkan resistensi terhadap obat (Katzung, Masters, & Trevor, 2013).

Pengobatan tuberkulosis biasanya dilakukan dengan memberikan kombinasi obat. Obat lini pertama (*first line drug*) yang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis adalah isoniazid (INH), rifampisin, pirazinamid, etambutol dan streptomisin. Isoniazid dan rifampisin merupakan kombinasi yang paling efektif dan paling sering diberikan karena dapat menyembuhkan 95-98 %

kasus tuberkulosis yang diberikan rutin kepada pasien tuberkulosis selama 9 bulan (Katzung et al., 2013). Rifampisin memiliki mekanisme kerja menghambat RNA *polymerase* dari *Mycobacterium tuberculosis*. RNA *polymerase* *Mycobacterium tuberculosis* merupakan protein utama yang sangat penting dalam proses sintesa RNA *Mycobacterium tuberculosis* (Lazo & Parker, 2005). Pengobatan tuberkulosis juga dilakukan dengan menggunakan obat lini kedua (*second line drug*) seperti ethionamida, kanamisin, amikasin, asam para amino salisilat (PAS), capreomisin, *ciprofloxacin*, clofazimin, *levofloxacin*, rifabutin, rifapentin dan *floroquinoline*. Pada pengobatan tuberkulosis, masalah yang timbul adalah resistensi terhadap obat dan yang sering dikeluhkan oleh pasien tuberkulosis adalah lama pemakaian obat dan efek samping obat tuberkulosis (Katzung et al., 2013). Resistensi pada obat lini pertama telah banyak dilaporkan, resistensi tersebut muncul dikarenakan sifat khas dari *Mycobacterium tuberculosis* dan pengobatan yang tidak adekuat dimana pemakaian obat anti tuberkulosis yang tidak sesuai dengan aturannya baik dari segi dosis, cara pemakaian maupun lamanya pemakaian obat yang akan menyebabkan berkembangnya kuman yang resisten. Namun resistensi terhadap kuman *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat terjadi secara langsung yaitu jika penderita tertular oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang telah resisten dari penderita tuberkulosis yang lain (Nofriyanda, 2010).

Berbagai upaya telah dilakukan dalam satu dekade ini untuk menemukan obat-obatan baru yang digunakan untuk diagnosa tuberkulosis, pengobatan tuberkulosis dan vaksin untuk tuberkulosis. Tujuan akhir penelitian untuk

menemukan obat tuberkulosis yang efektif adalah untuk mengakhiri epidemi tuberkulosis secara global (WHO, 2014).

Upaya penemuan obat baru untuk mengobati tuberkulosis adalah dengan penapisan senyawa bioaktif yang berasal dari alam. Flavonoid merupakan salah satu senyawa bioaktif alami yang memiliki berbagai khasiat dalam pengobatan seperti sebagai antibakteri (Harborne & Williams, 2000), antijamur, antivirus (Tapas, Sakarkar, & Kakde, 2008), antioksidan (Anggraini, Tai, Yoshino, & Itani, 2011) (Heim, Tagliaferro, & Bobilya, 2002), antiinflamasi, antialergi, aktivitas sebagai *cardiotonic* (Narayana, Reddy, Chaluvadi, & Krishna, 2001) dan antitumor. Senyawa bioaktif yang terdapat di flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri seperti (+) katekin, rutin (Orhan, Özçelik, Özgen, & Ergun, 2010), kuersetin (Tapas et al., 2008), kuersitrin, kaempferol, dan luteolin. Beberapa penelitian telah dilakukan dan dilaporkan bahwa senyawa flavonoid diatas efektif untuk digunakan sebagai antibakteri pada bakteri yang telah resisten (Cushnie & Lamb, 2005).

Penelitian ini untuk mempelajari interaksi senyawa bioaktif flavonoid dengan target RNA *polymerase Mycobacterium tuberculosis* yang dilakukan dengan bantuan aplikasi perangkat lunak dari komputer (*in silico*). Metode *in silico* ini lazim digunakan dalam proses penapisan awal senyawa bioaktif untuk kandidat obat. Hal ini disebabkan melalui pendekatan *in silico* terjadi interaksi senyawa bioaktif dengan protein target (Fadilah, 2010). Untuk mengetahui besarnya interaksi senyawa bioaktif dengan target dilakukan dengan pendekatan penambatan molekul (*molecular docking*). Penambatan molekul (*molecular*

docking) sebagai proses penapisan awal antara molekul senyawa bioaktif yang berikatan dengan sisi aktif RNA *polymerase Mycobacterium tuberculosis*. Penambatan molekul adalah salah satu metode untuk penapisan senyawa dengan prinsip berdasarkan struktur (*structure based*) dengan bantuan komputasi. Selama proses pengikatan antara protein dan ligan, terdapat perubahan entalpi dan entropi dalam sistem protein-ligan yang berkaitan dengan struktur antara protein dan ligan. Metode komputasi (*in silico*) ini memprediksi interaksi dan afinitas ikatan serta konformasi dari kompleks senyawa protein-ligan tersebut (Rezi riadhi syahdi, 2011). Metode *in silico* banyak digunakan pada penelitian awal dalam penemuan senyawa antikanker (Pratoko, 2013), antivirus (Fadilah, 2010) (Rezi riadhi syahdi, 2011) dan penemuan senyawa bioaktif yang dapat digunakan sebagai kandidat obat (Kitchen, Decornez, Furr, & Bajorath, 2004).

1.2. Perumusan Masalah

Dari penelusuran literatur yang telah dilakukan, belum ada dilakukan penelitian mengenai penambatan molekul (*molecular docking*) senyawa bioaktif flavonoid yaitu (+) katekin, rutin, kuersetin, kuersitrin, kaempferol, dan luteolin terhadap target RNA *polymerase* dari *Mycobacterium tuberculosis*. Informasi mengenai penambatan molekul dibutuhkan untuk mengetahui potensi senyawa bioaktif flavonoid untuk menjadi obat/inhibitor.

Berikut adalah permasalahan penelitian ini :

- a. Bagaimana hasil penambatan molekul senyawa bioaktif flavonoid di sisi aktif protein target RNA *polymerase* yang relatif lebih cocok menggunakan *software* autodock, autodock vina dan PLANTS ?.

- b. Bagaimana interaksi yang terbentuk antara molekul senyawa bioaktif flavonoid di sisi aktif protein target *RNA polymerase* hasil penambatan molekul (*molecular docking*) ?.

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Penambatan molekul antara senyawa bioaktif flavonoid yaitu (+) katekin, rutin, kuersetin, kuersitrin, kaempferol, dan luteolin dengan target *RNA polymerase* dari *Mycobacterium tuberculosis* yang dilakukan dengan bantuan aplikasi perangkat lunak dari komputer (*in silico*) dengan ligan pembanding yaitu antibiotika rifapentin.
2. Melihat interaksi antara senyawa bioaktif flavonoid yaitu (+) katekin, rutin, kuersetin, kuersitrin, kaempferol, dan luteolin setelah dilakukan penambatan molekulnya dengan target *RNA polymerase* dari *Mycobacterium* dengan ligan pembanding yaitu antibiotika rifapentin.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan akan dapat memberikan informasi penambatan molekul (*molecular docking*) senyawa bioaktif flavonoid yaitu (+) katekin, rutin, kuersetin, kuersitrin, kaempferol, dan luteolin dengan target *RNA Polymerase* dari *Mycobacterium tuberculosis* yang dilakukan dengan bantuan aplikasi perangkat lunak dari komputer (*in silico*). Bagi peneliti sendiri, penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan keterampilan dalam melakukan proses penambatan molekul (*molecular docking*).

