

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Resistensi antibiotik menimbulkan ancaman serius terhadap kesehatan global. Fenomena ini terjadi ketika mikroorganisme seperti bakteri menjadi semakin kebal terhadap efek antibiotik yang seharusnya dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri tersebut. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten terhadap antibiotik sulit diobati dan dapat menyebabkan penyakit yang berkepanjangan sehingga meningkatnya morbiditas dan mortalitas (1). Selain itu, resistensi antibiotik mengurangi efektivitas antibiotik yang ada sehingga pilihan pengobatan untuk infeksi bakteri menjadi terbatas (2).

Menurut *World Health Organization* (WHO), resistensi antibiotik menjadi satu dari sepuluh ancaman kesehatan global dengan angka kematian akibat resistensi antibiotik mengalami peningkatan sekitar 700.000 orang per tahun. Seiring dengan lajunya perkembangan dan penyebaran infeksi akibat mikroorganisme yang resisten, maka pada tahun 2050 diperkirakan kematian akibat resistensi antibiotik bisa naik hingga 10 juta orang dengan kerugian secara ekonomi sekitar 100 triliun dolar (3).

Sebuah studi global yang dilakukan oleh *Antimicrobial Resistance Collaborators* melaporkan bahwa bakteri yang resisten terhadap antibiotik diperkirakan bertanggung jawab langsung atas 1,27 juta kematian global dan berkontribusi terhadap 4,95 juta kematian di 204 negara pada tahun 2019. Enam patogen utama penyebab kematian yang terkait dengan resistensi yaitu *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (4).

Sejak tahun 1987, penemuan dan pengembangan antibiotik baru telah menurun secara signifikan sementara resistensi terhadap antibiotik yang sudah ada terus berkembang. Hal ini menyebabkan semakin banyak infeksi bakteri yang sulit untuk diobati (5). Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan ini yaitu dengan eksplorasi dan pemanfaatan senyawa alam. Senyawa alam sangat berpotensi untuk dijadikan agen antibakteri mengingat bahwa berbagai

organisme seperti bakteri, jamur, dan tumbuhan menghasilkan senyawa-senyawa alami dengan sifat antimikroba (6). Senyawa yang berasal dari bahan alam memiliki keunggulan yaitu cenderung lebih lambat dalam memicu resistensi karena bakteri belum terpapar secara berlebihan. Selain itu, senyawa bahan alam memiliki keragaman kimia dan struktural, menjadikannya sumber potensial untuk penemuan agen antibakteri baru (7).

Tumbuhan sebagai salah satu bahan alam dapat menahan patogen melalui berbagai mekanisme termasuk menghasilkan metabolit sekunder. Metabolit sekunder yang dihasilkan ini merupakan respon adaptasi tumbuhan yang telah dibentuk melalui evolusi selama ribuan tahun guna mempertahankan efektivitas dan selektivitasnya. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa antimikroba alami cenderung memiliki kemampuan penetrasi sel yang lebih tinggi karena mampu menggunakan mekanisme transportasi bakteri secara aktif dan dapat melewati membran sel secara pasif. Sifat-sifat ini membuat senyawa dari bahan alami menjadi alat potensial dalam pengembangan terapi antibiotik baru yang efektif terhadap bakteri yang mengalami resistensi antimikroba (8).

Salah satu tumbuhan yang mengandung senyawa aktif yang memiliki potensi sebagai antibakteri tersebut adalah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Tumbuhan ini mengandung senyawa santon dan turunannya yang merupakan konstituen terbanyak yang dimilikinya (9). Santon adalah senyawa metabolit sekunder fenolik yang tergolong dalam kelas polifenol dari senyawa keton siklik polifenol dengan rumus molekul  $C_{13}H_8O_2$  (10). Santon dilaporkan memiliki aktivitas biologis yang berpotensi sebagai agen antibakteri. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa turunan santon efektif melawan berbagai bakteri, baik gram positif maupun gram negatif termasuk *Staphylococcus aureus* (11,12). Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanismenya sebagai agen antibakteri.

Evaluasi potensi senyawa turunan santon sebagai kandidat antibakteri dapat dilakukan secara in silico yaitu dengan metode *molecular docking*. Metode ini merupakan salah satu teknik komputasi yang sangat populer yang dapat memprediksi interaksi antara protein dan ligan. Dengan menggunakan metode ini, senyawa-senyawa yang berpotensi aktif dapat diidentifikasi, sehingga penelitian

lanjutan, baik *in vitro* maupun *in vivo*, dapat difokuskan pada senyawa-senyawa yang memiliki potensi terbaik saja (13). Keunggulan utama penggunaan teknik ini meliputi efisiensi waktu dan biaya eksperimen, serta pengurangan penggunaan hewan uji dan bahan kimia yang tidak perlu (14).

Selain efektivitasnya, profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dan toksisitas obat terhadap manusia juga penting untuk diketahui saat mengevaluasi kandidat obat. Prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas obat (ADMET) sangat mendukung keberhasilan pengembangan obat selanjutnya. Dalam banyak kasus, sejumlah besar obat yang diuji dalam uji klinis gagal mencapai pasar karena efektivitasnya yang kurang dan efek samping yang tidak dapat diterima. Oleh karena itu, aktivitas obat, profil farmakokinetik, dan toksisitas sangat penting untuk memastikan bahwa obat yang dihasilkan berkhasiat, bermutu, dan aman sehingga secara signifikan mengurangi jumlah senyawa yang gagal dalam uji klinis karena karakteristik ADMET yang tidak baik (15).

Berdasarkan uraian tersebut, perlunya dilakukan pengujian secara *in silico* untuk mengevaluasi potensi senyawa turunan santon yang terkandung dalam tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L) terhadap protein-protein bakteri yang diketahui merupakan target obat antibakteri. Dengan menargetkan berbagai protein bakteri, dapat diketahui apakah senyawa turunan santon tersebut memiliki aktivitas antibakteri melalui mekanisme yang berbeda. Besarnya potensi antibakteri dari senyawa uji dapat dianalisis berdasarkan skor *docking* berupa nilai energi ikatan (kcal/mol) serta interaksinya dengan protein target, yang dibandingkan dengan *native* ligannya. Senyawa-senyawa dengan skor *docking* terbaik akan dilanjutkan ke tahap prediksi profil ADMET untuk menilai efektivitasnya lebih lanjut.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Senyawa aktif apa dari turunan santon yang berpotensi menjadi agen antibakteri berdasarkan skor *docking*-nya terhadap masing-masing protein target dibandingkan dengan skor *docking native ligand*-nya?
2. Bagaimana prediksi mekanisme kerja senyawa turunan santon dalam memberikan efek antibakteri secara *in silico* ?
3. Bagaimana prediksi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) senyawa potensial turunan santon tersebut?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan kandidat senyawa turunan santon yang berpotensi sebagai agen antibakteri berdasarkan skor *docking*-nya terhadap masing-masing protein target untuk dikembangkan sebagai obat antibakteri
2. Untuk memprediksi mekanisme kerja senyawa turunan santon dalam memberikan efek antibakteri secara in silico
3. Mengetahui profil adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) senyawa potensial turunan santon dari *G. mangostana* L.

