

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Pneumonia merupakan infeksi saluran pernapasan akut yang umumnya mempengaruhi alveoli dan saluran udara distal, merupakan masalah kesehatan utama dan terkait dengan morbiditas tinggi dan mortalitas jangka pendek dan jangka panjang pada semua kelompok umur di seluruh dunia. Pneumonia secara luas dibagi menjadi pneumonia yang didapat dari komunitas atau pneumonia yang didapat dari rumah sakit. Berbagai macam mikroorganisme dapat menyebabkan pneumonia, termasuk bakteri, virus pernapasan, dan jamur, dan ada variasi geografis yang besar dalam prevalensinya. Pneumonia lebih sering terjadi pada individu yang rentan, termasuk anak-anak berusia <5 tahun dan orang dewasa yang lebih tua dengan kondisi kronis sebelumnya. Perkembangan penyakit ini sebagian besar tergantung pada respon kekebalan tubuh inang, dengan karakteristik patogen yang memiliki peran yang kurang menonjol. Individu dengan pneumonia sering menunjukkan gejala pernapasan dan sistemik, dan didiagnosa berdasarkan pada presentasi klinis dan temuan radiologis (1).

Pada tahun 1882, Carl Friedlander menemukan *Klebsiella pneumoniae* untuk pertama kalinya. Bakteri tersebut adalah basil enkapsulasi yang diisolasi dari paru-paru orang yang telah meninggal karena pneumonia. Awalnya dinamai basil Friedlander, lalu pada tahun 1886, bakteri tersebut diberi nama *Klebsiella*. *Klebsiella pneumoniae* adalah bakteri Gram negatif, non-motil yang ditemukan di lingkungan dan telah dikaitkan dengan pneumonia pada populasi pasien dengan gangguan penggunaan alkohol atau diabetes mellitus. Bakteri ini biasanya hidup pada permukaan mukosa manusia dari orofaring dan saluran gastrointestinal (GI). Apabila bakteri memasuki tubuh dapat menunjukkan tingkat virulensi dan resistensi antibiotik yang tinggi. Saat ini, pneumonia *Klebsiella pneumoniae* dianggap sebagai penyebab paling umum dari pneumonia yang didapat di rumah sakit di Amerika Serikat, dan organisme ini terhitung 3% hingga 8% dari semua infeksi bakteri nosokomial (2). Virulensi bakteri disebabkan oleh berbagai faktor yang dapat menyebabkan infeksi dan resistensi antibiotik. Kapsul polisakarida dari bakteri tersebut adalah faktor virulensi yang

paling penting dan memungkinkan bakteri untuk menghindari terjadinya *opsonophagocytosis* dan penghancuran bakteri oleh sel tubuh. Sampai saat ini, 77 jenis bakteri tipe kapsul yang berbeda telah dipelajari, dan spesies *Klebsiella* tanpa kapsul cenderung kurang virulen. Faktor virulensi kedua adalah lipopolisakarida yang melapisi permukaan luar bakteri Gram negatif. Terdeteksinya lipopolisakarida ini menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi pada organisme induk dan telah menjadi alasan utama terjadinya sepsis dan syok septik. Faktor virulensi lainnya, fimbriae, memungkinkan organisme untuk menempelkan dirinya ke sel inang (3).

Manusia berfungsi sebagai *reservoir* utama untuk *Klebsiella pneumoniae*. Dalam masyarakat umum, 5% sampai 38% individu membawa organisme dalam tinja mereka dan 1% sampai 6% di nasofaring. *Reservoir* utama infeksi adalah saluran pencernaan pasien dan tangan petugas rumah sakit. Hal ini dapat menyebabkan wabah nosokomial. Namun, tingkat infeksi yang lebih tinggi telah dilaporkan pada mereka yang berasal dari etnis Tionghoa dan mereka yang mengalami alkoholisme kronis. Pada pasien yang dirawat di rumah sakit, tingkat pembawa *Klebsiella pneumoniae* jauh lebih tinggi daripada yang ditemukan di masyarakat. Dalam satu studi, tingkat pembawa setinggi 77% dapat dilihat pada tinja mereka yang dirawat di rumah sakit dan terkait dengan jumlah antibiotik yang diberikan (4).

Infeksi *Klebsiella pneumoniae* adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Selama beberapa tahun terakhir, munculnya strain *Klebsiella pneumoniae* yang resisten antimikroba telah meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan, dengan laporan strain *pandrug-resistant* muncul dalam literatur. Ketika resistensi antimikroba meningkat, maka antibiotik yang efektif tersedia bagi dokter untuk mengobati infeksi yang mengancam jiwa ini. Sebagai tanggapan, Organisasi Kesehatan Dunia baru-baru ini mendaftarkan Enterobacteriaceae yang resisten terhadap karbapenem dan sefalosporin generasi ketiga (termasuk *Klebsiella pneumoniae*) di antara organisme yang paling penting untuk pengembangan obat antimikroba (5).

Bakteri Gram-negatif dicirikan oleh adanya membran luar yang unik dalam selubung selnya. Membran luar yang unik dalam selubung sel mereka. Membran luar, yang terdiri dari fosfolipid di selebaran dalam dan lipid A di selebaran luar, berfungsi sebagai penghalang permeabilitas untuk melindungi bakteri Gram negatif dari kerusakan deterjen eksternal dan

antibiotik. Biosintesis konstitutif lipid A di jalur Raetz diperlukan untuk kelangsungan hidup hampir semua bakteri Gram negatif (6).

Cho, J (2020) mengatakan bahwa, baru-baru ini, inhibitor molekul kecil LpxH yang mengandung struktur sulfonil piperazin (disebut sebagai AZ1) ditemukan melalui *screening* dengan kecepatan tinggi oleh AstraZeneca. Meskipun analisis hubungan struktur-aktivitas dari inhibitor sulfonil piperazin LpxH telah mengungkapkan farmakofor AZ1, rincian molekuler dari interaksi LpxH-AZ1 tetap tidak diketahui, hal ini menghambat pengembangan lebih lanjut dari antibiotik penargetan LpxH. Disini mereka mengidentifikasi AZ1 sebagai inhibitor yang poten untuk *Klebsiella pneumoniae* LpxH, menjelaskan detail molekuler interaksi *Klebsiella pneumoniae* LpxH-AZ1, dan berdasarkan informasi dinamika struktural dan ligand, menunjukkan strategi untuk meningkatkan potensi penghambat dari sulfonil piperazin LpxH. Wawasan yang diperoleh dari penelitian tersebut dapat mempercepat pengembangan inhibitor LpxH sebagai antibiotik baru terhadap patogen bakteri Gram negatif yang telah *multidrug-resistant* (6).

Agar efektif sebagai obat, molekul yang poten harus mencapai targetnya di dalam tubuh dalam konsentrasi yang cukup, dan tetap berada di sana dalam bentuk bioaktif yang cukup lama agar peristiwa biologis yang diharapkan terjadi. Pengembangan obat melibatkan penilaian absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) yang semakin awal dalam proses penemuan, pada tahap ketika senyawa yang dipertimbangkan sangat banyak tetapi akses ke sampel fisik terbatas. Dalam konteks itu, model komputer merupakan alternatif yang valid untuk eksperimen. SwissADME adalah web tool baru yang memberikan akses gratis ke kumpulan model prediktif yang cepat namun kuat untuk sifat fisikokimia, farmakokinetik, kemiripan obat dan keramahan kimia obat (7).

In silico molecular docking adalah strategi yang melibatkan penggunaan simulasi berbasis komputer untuk memodelkan interaksi asam nukleat-target. Sebagian besar pendekatan *In silico* docking berpusat pada validasi pengikatan berbasis komputasi dari kandidat aptamer dan penentuan situs pengikatan aptamer-target. Berbagai kelas urutan yang dihasilkan kemudian ditujukan ke *In silico* docking untuk menentukan kekuatan pengikatan masing-masing urutan asam nukleat terhadap target serumpun (8)

Docking adalah metode simulasi yang memprediksi struktur kompleks reseptor-ligan, dimana reseptor berperan sebagai protein dan ligan sebagai molekul kecil. Docking molekuler merupakan alat berbasis struktur throughput tinggi yang memungkinkan untuk melakukan prediksi skala besar tentang apakah dan bagaimana mikromolekul mengikat target makromolekul (9).

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah metoda yang digunakan dapat menemukan senyawa yang mirip dengan senyawa pemandu?
2. Bagaimana nilai skor afinitas senyawa ZINC tersebut terhadap *native* ligan yang digunakan?
3. Apakah senyawa yang mirip tersebut dapat bereaksi dengan protein-protein pada *Klebsiella pneumoniae*?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk menjelaskan metoda yang dilakukan dapat menemukan senyawa yang mirip dengan senyawa pemandu
2. Untuk menjelaskan nilai skor afinitas senyawa ZINC tersebut terhadap *native* ligan yang digunakan
3. Untuk menjelaskan senyawa yang mirip tersebut dapat bereaksi dengan protein-protein pada *Klebsiella pneumoniae*

1.4. Hipotesa Penelitian

1. H1 : Senyawa ZINC yang mirip senyawa pemandu tidak bereaksi dengan ligand dan reseptor secara *In silico*.
2. H2 : Senyawa ZINC yang mirip senyawa pemandu bereaksi dengan ligand dan reseptor secara *In silico*.