

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Resistensi antimikroba adalah masalah kesehatan yang sangat serius, baik di Indonesia maupun di seluruh dunia. Laporan terakhir dari Badan Kesehatan Dunia (WHO) dalam "*Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*" mengungkapkan bahwa Asia Tenggara menempati posisi tertinggi dalam kasus resistensi(1). Hal ini terutama terlihat pada infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap methicillin (MRSA), yang mengakibatkan penurunan efektivitas pengobatan (2). WHO juga memperkirakan bahwa pada tahun 2050, resistensi bakteri dapat menyebabkan sekitar 10 juta kematian per tahun, dengan dampak signifikan pada sistem kesehatan dan ekonomi global (3).

*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan bahwa resistensi berkontribusi pada lebih dari \$4.6 miliar biaya perawatan kesehatan setiap tahunnya di Amerika Serikat. Secara global, resistensi berperan dalam hampir 5 juta kematian pada tahun 2020, dengan 1,27 juta di antaranya secara langsung disebabkan oleh infeksi bakteri yang resisten. Di Indonesia, tingkat kematian yang dapat diperlihatkan pada resistensi antimikroba mencapai 34,500 pada tahun yang sama, menunjukkan pentingnya tindakan pencegahan dan pengendalian yang efektif (4).

Penggunaan antibiotik yang tidak bijak dan irasional memang menjadi faktor utama dalam munculnya resistensi (5). Ketika digunakan tanpa indikasi, atau dengan dosis yang salah, serta aturan pakai yang tidak tepat, bakteri memiliki kesempatan untuk beradaptasi dan mengembangkan mekanisme pertahanan. Ini berarti antibiotik yang sama tidak akan lagi efektif untuk mengobati infeksi serupa di masa depan. Akibatnya, infeksi yang sebelumnya dapat diatasi dengan mudah menjadi sulit atau bahkan tidak mungkin untuk disembuhkan, meningkatkan risiko penyebaran penyakit yang lebih luas dan serius (6).

*Staphylococcus aureus* adalah bakteri gram positif yang menyebabkan berbagai penyakit klinis. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini sangat umum baik di lingkungan komunitas maupun di lingkungan rumah sakit. Penyakit ini tetap menjadi tantangan karena munculnya strain yang resisten terhadap beberapa , seperti MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*). *Staphylococcus aureus* biasanya tidak menyebabkan infeksi pada kulit yang sehat, tetapi jika masuk ke jaringan internal atau ke dalam aliran darah, bakteri ini dapat menyebabkan berbagai infeksi yang serius. Sekitar 30% dari populasi manusia dikolonisasi oleh *S. aureus*, biasanya terdapat pada kulit, saluran pernapasan, dan saluran pencernaan tanpa menyebabkan masalah kesehatan. Namun, bakteri ini dapat menjadi suatu masalah ketika terdapat suatu fokus infeksi dan dapat menyebar dari satu orang ke orang lain melalui kontak langsung atau melalui objek yang terkontaminasi (7).

Berbagai strategi telah dikembangkan untuk mengatasi resistensi antimikroba, termasuk *Antibiotic Stewardship Program* (ASP) yang mengoptimalkan penggunaan antibiotik melalui edukasi tenaga kesehatan tentang pemilihan, dosis, dan durasi pengobatan yang tepat. Implementasi ASP sangat penting untuk menekan resistensi, terutama di masa pandemi COVID-19, dengan pendekatan seperti audit prospektif, pembatasan formularium, dan optimasi dosis . Selain ASP, kemajuan teknologi seperti *Machine Learning* (ML) dan *Artificial Intelligence* (AI) memainkan peran penting dalam penemuan dan pengembangan obat baru dengan mempercepat analisis data, memprediksi efektivitas senyawa, dan mengidentifikasi target terapeutik yang lebih akurat. ML menerapkan model pembelajaran mendalam untuk menganalisis struktur molekul antibiotik dan target protein, memungkinkan identifikasi modifikasi yang dapat mengatasi mekanisme resistensi bakteri sehingga mengurangi risiko kegagalan dalam uji klinis dengan mengotomatisasi berbagai tahap pengembangan obat, menjadikannya solusi inovatif dalam menghadapi resistensi (8). AI memungkinkan identifikasi penanda resistensi lebih awal dan pengembangan obat dengan aktivitas antimikroba yang lebih tinggi dan potensi toksisitas lebih rendah, menjadikannya solusi inovatif dalam melawan resistensi antimikroba (9). Pendekatan *drug repurposing* juga menjadi strategi penting, memanfaatkan obat yang sudah ada untuk infeksi baru dengan lebih cepat dan hemat biaya.

Dalam menghadapi tantangan resistensi, pendekatan *drug repurposing* menawarkan jalur yang menjanjikan. Strategi ini melibatkan penggunaan obat-obatan yang telah disetujui oleh FDA untuk indikasi lain, yang dapat mempercepat proses pengembangan obat karena profil keamanan dan farmakokinetiknya sudah diketahui (10). Salah satu contoh sukses dari pendekatan ini termasuk remdesivir, yang awalnya dikembangkan untuk Ebola tetapi kemudian digunakan untuk mengobati COVID-19 (11).

Salah satu target menarik dalam konteks resistensi bakteri adalah protein FtsZ, yang berperan penting dalam pembelahan sel bakteri, termasuk *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). FtsZ adalah homolog prokariotik dari protein eukariotik tubulin dan merupakan komponen pertama yang bergerak ke situs pembelahan sel. Protein ini esensial untuk merekrut protein lain yang berperan dalam pembentukan dinding sel baru selama pembelahan. (12). Salah satu Penelitian berhasil mengidentifikasi beberapa obat yang dapat menghambat FtsZ, termasuk paroxetine dan neбиволол, yang menunjukkan interaksi yang baik dengan protein tersebut sebagai pengobatan untuk Tuberkulosis resisten terhadap obat (DR-TB) yang mana hal ini menunjukkan bahwa FtsZ dianggap sebagai target yang menjanjikan untuk pengembangan obat baru (13)

*Drug repurposing*, yang juga dikenal dengan berbagai istilah seperti *drug repositioning*, *drug re-tasking* adalah proses menemukan kegunaan baru dari obat-obatan yang sudah ada, termasuk obat yang gagal, masih dalam uji coba, atau yang telah disetujui dan dipasarkan. Inti dari proses ini adalah menemukan manfaat terapeutik baru untuk obat-obatan yang sudah dikenal, baik yang masih digunakan maupun yang telah ditinggalkan. Dalam beberapa tahun terakhir, strategi ini semakin populer dan memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengembangan obat baru, di mana sekitar sepertiga dari persetujuan obat baru berasal dari obat yang telah diposisikan ulang. Obat-obatan ini menyumbang sekitar 25% dari pendapatan tahunan industri farmasi. Diperkirakan bahwa sekitar 30% dari obat dan vaksin yang disetujui oleh FDA adalah hasil dari *repositioning* ini. Pada tahun 2015, pasar untuk obat yang diposisikan ulang mencapai \$24,4 miliar, dengan proyeksi pertumbuhan hingga \$31,3 miliar pada tahun 2020 (14).

*Molecular docking* adalah teknik *in silico* yang sangat penting dalam penemuan obat, digunakan untuk mengidentifikasi interaksi potensial antara obat dan protein target (15). Metode ini mengurangi waktu dan biaya dibandingkan eksperimen laboratorium tradisional, memungkinkan identifikasi cepat kandidat obat untuk "*repurposing*" dan evaluasi efektivitasnya terhadap protein target tertentu (16). Dalam konteks *drug repurposing* untuk infeksi *Staphylococcus aureus*, *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi obat dengan protein FtsZ, target kunci dalam pembelahan sel bakteri. Proses ini melibatkan simulasi komputer untuk menentukan konformasi dan afinitas pengikatan obat(17). *Molecular docking* memungkinkan peneliti mencocokkan obat dengan protein target secara virtual, mirip dengan mencocokkan kunci dengan gembok, serta menggunakan algoritma canggih untuk memprediksi interaksi dengan situs aktif protein, memberikan wawasan tentang potensi efektivitas obat dan desain obat yang lebih efisien. *Molecular docking* juga memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi berbagai senyawa dalam waktu singkat, sehingga mempercepat proses penemuan obat dan mengeksplorasi berbagai kemungkinan interaksi untuk memilih kandidat terbaik untuk studi lebih lanjut.(18).

Meskipun FtsZ telah diakui sebagai target potensial untuk melawan resistensi bakteri, terutama MRSA, penelitian masih terbatas pada senyawa baru yang belum disetujui. Belum ada studi komprehensif tentang *drug repurposing* obat-obatan yang sudah disetujui secara klinis untuk menargetkan FtsZ pada *Staphylococcus aureus*, serta sedikit yang menggabungkan *molecular docking* dengan reposisi obat. Sebagai perbandingan, penelitian oleh Naz F (19) telah berhasil mengidentifikasi benzethonium chloride sebagai inhibitor FtsZ pada *Salmonella typhi* melalui pendekatan *drug repurposing* menggunakan *molecular docking* dan *molecular dynamics*. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut yang mengeksplorasi obat yang sudah disetujui sebagai alternatif terapi cepat dan hemat biaya guna menghadapi resistensi antimikroba, terutama pada MRSA.

Penelitian ini bertujuan, untuk menganalisis efektivitas obat-obatan yang telah disetujui secara klinis dalam menghambat protein FtsZ pada *Staphylococcus aureus* dengan mengevaluasi potensi *drug repurposing*. Metode yang digunakan

adalah simulasi *molecular docking* untuk memodelkan interaksi obat dengan FtsZ dan membandingkannya dengan inhibitor yang ada. Diharapkan bahwa pengembangan terapi baru melalui *drug repurposing* dapat menjadi solusi efektif dalam menghadapi tingginya angka resistensi bakteri, terkhususnya *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

## 1.2 Rumusan Masalah

- a. Apa saja obat-obatan yang sudah disetujui secara klinis yang berpotensi menghambat protein FtsZ pada *Staphylococcus aureus* ?
- b. Bagaimana prediksi ADMET ( (Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) dari obat-obatan yang sudah disetujui secara klinis?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Untuk menjelaskan obat-obatan yang sudah disetujui secara klinis yang berpotensi menghambat protein FtsZ pada *Staphylococcus aureus*.
- b. Untuk mendeskripsikan prediksi ADMET ( (Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) obat-obatan yang sudah disetujui secara klinis.

## 1.4 Hipotesa Penelitian

Obat-obatan yang sudah ada dapat menghambat protein FtsZ sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat antibakteri untuk mengatasi infeksi *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)