

# I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Antibiotik adalah suatu senyawa atau zat yang dihasilkan oleh mikroorganisme, atau dihasilkan secara sintetik yang digunakan untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme lain dengan toksisitas yang rendah terhadap manusia (1). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) 2021, secara global penggunaan antibiotik meningkat tiap tahun (2). Penggunaan antibiotik yang kurang tepat dapat menjadi faktor yang membuat semakin cepat terjadinya resistensi.

Resistensi antibiotik merupakan suatu kondisi di mana mikroorganisme seperti bakteri mengalami perubahan genetik yang menyebabkan mereka kebal terhadap obat-obatan yang sebelumnya efektif. Resistensi antibiotik ini mengakibatkan infeksi yang terjadi menjadi sulit untuk diobati, meningkatkan risiko penyebaran penyakit, dan dapat menyebabkan penyakit yang lebih parah. Resistensi antibiotik menjadi salah satu ancaman utama dalam kesehatan masyarakat. Menurut WHO, resistensi terhadap antibiotik bertanggung jawab langsung atas 4,95 juta kematian pada tahun 2019 dan 1,27 juta dari kematian tersebut secara langsung disebabkan oleh AMR bakteri (3). Berdasarkan data Komite Pengendalian Antimikroba, tingkat resistensi bakteri meningkat dari 40% pada 2013 menjadi 60% pada 2016 dan 60,4% pada 2019 (4).

Salah satu antibiotik yang sudah digunakan sejak lama yaitu antibiotik fosfomisin yang ditemukan pada tahun 1969. Antibiotik fosfomisin memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap mikroorganisme Gram positif dan Gram negatif. Antibiotik fosfomisin bekerja dengan menghambat enzim MurA yang berperan penting dalam pembentukan peptidoglikan pada sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik fosfomisin bekerja pada banyak mikroorganisme yang resisten terhadap antibiotik lain. Beberapa mikroorganisme tersebut seperti *Staphylococcus aureus* termasuk *S. aureus* yang resistan terhadap metisilin, *Enterococcus sp* termasuk enterococci yang resistan terhadap vankomisin, enterobacterales (enterobacteriaceae) termasuk penghasil beta laktamase spektrum luas dan

*Klebsiella pneumoniae* yang resistan terhadap karbapenem, *Escherichia coli* termasuk *E. coli* yang resistan terhadap fluorokuinolon, serta *Pseudomonas aeruginosa* yang mempunyai tingkat resistensi bervariasi (5).

Hal tersebut menunjukkan bahwa fosfomisin dapat menjadi pilihan alternatif untuk mengatasi beberapa kasus resistensi terhadap antibiotik lain, terutama pada bakteri Gram negatif. Fosfomisin juga digunakan untuk beberapa indikasi medis, seperti infeksi saluran kemih (ISK), infeksi gastrointestinal (GI), infeksi osteoartikular, serta infeksi paru-paru (6). Namun, saat ini telah ada beberapa bakteri yang resisten terhadap fosfomisin.

Resistensi terhadap antibiotik fosfomisin terjadi karena bakteri memproduksi enzim FosA yang mengkonjugasi glutation ke cincin epoksida pada fosfomisin. Hal ini mengurangi afinitasnya terhadap target antibiotik yaitu UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase atau MurA (7). Mayoritas bakteri patogen diketahui memiliki gen FosA yang bertanggung jawab dalam produksi enzim FosA. Beberapa di antaranya adalah *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, dan *Enterobacter* spp (8)(9). Oleh karena itu, efektivitas dari fosfomisin perlu ditingkatkan kembali dengan mengkombinasikan fosfomisin dan senyawa lain yang mampu menghambat pembentukan enzim FosA pada bakteri.

Adjuvan antibiotik merupakan senyawa yang dapat meningkatkan aktivitas antibiotik dengan menghalangi resistensi atau meningkatkan respon tubuh terhadap infeksi (10). Kombinasi antara antibiotik fosfomisin dengan antibiotik lain telah banyak diujikan untuk mengatasi resistensi terhadap fosfomisin. Menurut penelitian Seok H *et al* (2020), kombinasi antara fosfomisin dengan cefixime atau dengan piperacillin-tazobactam dapat mengatasi isolat yang rentan atau penghasil *extended spectrum beta-lactamase* (11). Papp-Wallace *et al* (2019) menemukan bahwa kombinasi antara fosfomisin dengan ceftazidime-avibactam secara signifikan mengurangi pembentukan koloni *P. aeruginosa* masing-masing sekitar 2 dan 5 log (12). Namun, dengan kombinasi antara beberapa antibiotik tersebut memungkinkan terjadinya efek samping yang cukup serius. Oleh karena itu

diperlukan senyawa lain yang dapat menjadi adjuvan antibiotik fosfomisin dengan efek samping minimum.

Pemanfaatan senyawa kimia dalam tumbuhan dapat menjadi alternatif sebagai adjuvan antibiotik fosfomisin untuk mengatasi resistensi. Tumbuhan menghasilkan berbagai macam metabolit sekunder yang diantaranya memiliki aktivitas antimikroba terhadap beberapa mikroorganisme patogen. Berdasarkan riset oleh Abdelhady A S *et al* (2020) kombinasi jeruk madu-fosfomisin menunjukkan efek yang sangat signifikan secara statistik terhadap pola kerentanan fosfomisin pada MDR *P. aeruginosa* (13). Pada riset Ibrahim dan Mohammed (2023) menunjukkan bahwa kombinasi antara fosfomisin dengan eugenol dari tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) memberikan efek sinergis yang cukup besar, dengan 1/4 MIC eugenol menghasilkan 1/8 MIC fosfomisin (14).

Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) merupakan salah satu tanaman obat dari famili Zingiberaceae yang banyak digunakan sebagai obat tradisional karena mengandung oleoresin (3%) dan minyak esensial (2,58-2,72%) yang lebih baik dibandingkan jenis jahe lainnya (15). Oleoresin merupakan senyawa turunan fenol yang tersusun atas senyawa golongan gingerol dan shogaol. Oleoresin dilaporkan mempunyai kandungan sejumlah senyawa aktif yang berpotensi sebagai antibakteri dengan cara mendenaturasi protein dan merusak membran sitoplasma bakteri (16).

Jahe merah mengandung banyak senyawa kimia seperti karbohidrat, lipid, terpen (*zingiberene*, *-bisabolene*, *-farnesene*, *-sesquiphellandrene*, dan *-curcumene*), senyawa fenolik (*gingerol*, *paradol*, dan *shogaol*) dan minyak esensial. Pada studi yang telah dilakukan, ekstrak dari daun dan rimpang jahe merah cukup aktif melawan bakteri Gram positif seperti *Bacillus licheniformis* dan *Staphylococcus aureus* dan Gram negative seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas stutzeri* (15). Senyawa aktif dalam ekstrak etanol jahe merah terbukti menghambat pertumbuhan bakteri patogen *Salmonella thypi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Streptococcus mutans*. Senyawa flavonoid jahe merah efektif sebagai antibakteri dengan mengganggu integritas sel bakteri, dan menghambat siklus sel mikroba (16).

Senyawa kimia pada tanaman jahe merah dipilih sebagai kandidat adjuvan antibiotik fosfomisin dikarenakan banyak kandungan senyawa kimianya yang memiliki potensi sebagai antimikroba. Senyawa-senyawa ini dapat meningkatkan efektivitas antibiotik dengan bekerja secara sinergis membantu antibiotik sehingga bekerja lebih baik dalam melawan bakteri yang resisten.

*Virtual screening* merupakan suatu metode komputasi yang umum digunakan dalam penemuan kandidat obat yang potensial. Metode ini berfokus pada identifikasi senyawa yang diperkirakan memiliki afinitas pengikatan tinggi terhadap protein target tertentu. Dengan teknik *in silico*, database obat yang telah disetujui secara klinis dapat dianalisis untuk menemukan senyawa yang mungkin berinteraksi dengan enzim target tertentu dan mempengaruhi aktivitasnya (17). Penggunaan metode virtual screening dalam penemuan atau pengembangan obat memungkinkan untuk menyaring banyak senyawa secara komputasi tanpa perlu melakukan eksperimen laboratorium yang memerlukan waktu lama serta biaya yang mahal.

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “*Virtual Screening* dan Optimasi Senyawa Kimia Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) Untuk Mengatasi Infeksi yang Resistan Terhadap Fosfomisin”. Penelitian ini dilakukan untuk menyelidiki afinitas ikatan senyawa kandungan dalam tumbuhan Jahe Merah sebagai inhibitor enzim FosA sebagai adjuvan antibiotik fosfomisin. Besarnya potensi antibakteri dari senyawa uji tersebut dapat diketahui dengan membandingkannya terhadap *native* ligannya. Hasil perbandingan ini akan dinilai dari energi Gibbs yang dihasilkan oleh rata-rata *docking score* molekul yang diuji. Selanjutnya senyawa-senyawa yang memiliki *docking score* terbaik dilakukan proses optimasi.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa kimia dari *Zingiber officinale* var. *rubrum* dapat menghambat enzim FosA penyebab inaktivasi antibiotik fosfomisin secara *in silico*?
2. Apakah senyawa kimia dari *Zingiber officinale* var. *rubrum* tersebut dapat dioptimasi untuk meningkatkan afinitasnya dengan enzim FosA?

3. Bagaimana prediksi profil farmakokinetika dan keamanan senyawa potensial dari *Zingiber officinale var.rubrum* yang telah dioptimasi?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui aktivitas dari senyawa kimia *Zingiber officinale var.rubrum* yang dapat menghambat enzim FosA penyebab inaktivasi antibiotik fosfomisin.
2. Melakukan optimasi senyawa kimia *Zingiber officinale var.rubrum* untuk meningkatkan afinitasnya dengan enzim FosA.
3. Mengetahui prediksi profil farmakokinetika dan keamanan senyawa potensial dari *Zingiber officinale var.rubrum* yang telah dioptimasi.

### 1.4 Hipotesis Penelitian

Senyawa kimia pada tumbuhan jahe merah dapat menghambat enzim FosA penyebab inaktivasi antibiotik fosfomisin sehingga dapat menjadi adjuvan antibiotik fosfomisin.

