

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan bahwa pada tahun 2022 terdapat lebih dari 700 ribu kasus tuberkulosis (TBC) di seluruh Indonesia. Secara global, Indonesia menempati peringkat kedua setelah India terkait angka penyakit TBC dengan jumlah kematian lebih dari 90 ribu per tahun atau setara dengan 11 kematian per jam. Terapi TBC dilakukan menggunakan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang lini pertamanya terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, ethambutol, dan streptomisin. Namun, seiring dengan peningkatan jumlah kasusnya, efektivitas obat-obat pada pengobatan TBC, mengalami penurunan akibat adanya resistansi secara global. (1)

Resistansi antibiotik merupakan 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 berkepanjangan sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Selain itu, resistansi antibiotik mengurangi efektivitas antibiotik yang ada sehingga pilihan pengobatan untuk infeksi bakteri menjadi terbatas. (1)

Global TB Report 2018 memperkirakan bahwa di Indonesia pada tahun 2017 terdapat sekitar 842.000 (767.000–919.000) kasus TB baru dan sekitar 23.000 (16.000-31.000) kasus TB mengalami *Multi-drug Resistant Tuberculosis*. Resistansi 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 menyebabkan terbatasnya pilihan pengobatan, lamanya durasi penyembuhan, dan lebih tinggi untuk menyebabkan risiko kematian. 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. Selain itu, *Global TB Reports* memperkirakan bahwa di Indonesia pada tahun 2017 terdapat sekitar 842.000 (767.000–919.000) kasus TB baru dan sekitar 23.000 di antaranya merupakan kasus resisten terhadap beberapa obat antibiotik sekaligus (*multi-drug resistant tuberculosis*). (2)

Sejak tahun 1980an, penemuan dan pengembangan antibiotik baru telah menurun secara signifikan. Di lain pihak, resistansi terhadap antibiotik yang sudah ada terus berkembang dan memburuk secara global. Hal ini menyebabkan semakin banyak infeksi bakteri yang sulit untuk diobati. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan ini yaitu dengan eksplorasi dan pemanfaatan bahan alam. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa antimikroba dari bahan alam 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 kandidat potensial dalam pengembangan terapi antibiotik baru yang efektif terhadap bakteri yang mengalami resistansi antimikroba. (3)

FtsZ (*filamenting temperature-sensitive mutant Z*) adalah protein dalam sel prokariotik yang terdapat pada hampir semua bakteri, termasuk patogen seperti *Mycobacterium tuberculosis* yang menjadi penyebab TBC. FtsZ memiliki aktivitas GTPase dan bertanggung jawab atas pembelahan sel, membentuk Z-ring yang kemudian menginisiasi pembelahan sel bakteri (4). Meskipun strukturnya bervariasi, spektroskopi menunjukkan empat domain utama pada protein FtsZ: N-terminal, inti globular, peptida yang bertindak sebagai penghubung, dan C-terminal. FtsZ, sebagai protein utama, mengorganisir komponen sitokinetik lainnya ke situs pembelahan sel bakteri dan menginisiasi pembelahan sel bakteri. Pentingnya fungsi protein ini menjadikan ia sebagai target inovatif di dalam pengobatan penyakit infeksi, termasuk TBC (5)

Molecular docking merupakan metode komputasi yang memungkinkan untuk memprediksi bagaimana senyawa (ligan) berikatan dengan situs aktif pada protein target. Teknik ini menghitung interaksi non-kovalen seperti gaya van der Waals, interaksi elektrostatik, dan ikatan hidrogen, serta mempertimbangkan efek pelarut untuk menghasilkan suatu skor yang mencerminkan afinitas pengikatan.

Molecular docking digunakan untuk menilai potensi senyawa bioaktif dari *Curcuma sumatrana* sebagai inhibitor protein FtsZ, protein esensial dalam pembelahan sel bakteri yang berperan krusial pada *Mycobacterium tuberculosis* (5).

Salah satu tumbuhan obat yang digunakan di kalangan masyarakat adalah dari family Zingiberaceae. Tarigan et al.,(2022) melaporkan bahwa dari 31 jenis tanaman obat yang digunakan di daerah kabupaten Karo, Famili tumbuhan tertinggi yang digunakan adalah Zingiberaceae. Hal ini diduga karena kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya, seperti: fenol dan flavonoid, minyak atsiri, kurkuminoid, alkaloid, saponin, dan triterpenoid. Famili Zingiberaceae juga banyak telah terbukti secara ilmiah sebagai antioksidan, anti kanker, dan anti bakteri (6).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap aktivitas antibakteri ekstrak rimpang koenih rimbo, ekstrak segar, infusa dan ekstrak etanol memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *B. cereus*) dan zona hambat terbesar diperoleh dari ekstrak etanol dengan kategori daya hambat kuat (6).

Tumbuhan *Curcuma sumatrana* mengandung banyak senyawa aktif potensial sebagai kandidat antibakteri. Beberapa studi telah melaporkan aktivitas antibakteri serta kandungan minyak atsiri dari famili ini. (6) Penelitian ini bertujuan untuk menemukan dan mengoptimasi senyawa kandungan kimia tumbuhan *Curcuma sumatrana* yang potensial untuk dikembangkan sebagai kandidat obat tuberkulosis melalui mekanisme penghambatan protein FtsZ. Studi ini dilakukan secara *in silico* dengan metode *Molecular docking* yang merupakan pendekatan populer dan efisien di dalam upaya penemuan dan pengembangan obat. (7)

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana skor *docking* dan potensi senyawa bioaktif pada tumbuhan *Curcuma sumatrana* terhadap inhibitor protein FtsZ untuk kandidat obat tuberkulosis?
- b. Apakah senyawa bioaktif dalam tumbuhan *Curcuma sumatrana* dapat dioptimasi untuk meningkatkan aktivitasnya sebagai inhibitor protein FtsZ?

- c. Bagaimana prediksi profil farmakokinetika dan keamanan senyawa potensial dari tumbuhan *Curcuma sumatrana* yang sudah dioptimasi?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk menemukan dan mengoptimasi kandungan senyawa kimia dari tumbuhan *Curcuma sumatrana* secara *in silico* dan memiliki potensi untuk menghambat protein FtsZ agar dapat dikembangkan sebagai kandidat obat tuberkulosis. Secara spesifik, penelitian ini bertujuan untuk :

- a. Menentukan skor *Docking* dan potensi senyawa bioaktif pada tumbuhan *Curcuma sumatrana* terhadap inhibitor protein FtsZ untuk kandidat obat tuberkulosis
- b. Melakukan optimasi terhadap senyawa potensial *Curcuma sumatrana* untuk meningkatkan aktivitasnya sebagai inhibitor protein FtsZ.
- c. Mengetahui prediksi profil farmakokinetika dan keamanan senyawa potensial dari tumbuhan *Curcuma sumatrana* yang sudah dioptimasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Studi *in silico* dengan teknik *Molecular Docking* pada senyawa bioaktif tumbuhan *Curcuma sumatrana* memiliki aktivitas inhibitor terhadap protein FtsZ dan dapat dioptimasi sebagai kandidat untuk penemuan obat *tuberculosis*.

