

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kesehatan mulut adalah kondisi bebas penyakit yang menjaga fungsi normal serta mencakup kemampuan mengekspresikan emosi dengan percaya diri tanpa ketidaknyamanan, rasa sakit, atau gangguan di daerah kraniofasial. Penyakit mulut seperti karies dan periodontal berpengaruh besar karena berkaitan erat dengan berbagai penyakit sistemik, termasuk gangguan pencernaan, stroke, diabetes, kardiovaskular, sindrom metabolik, komplikasi kehamilan, obesitas, Alzheimer, hingga penyakit langka seperti Von Willebrand dan sindrom Chediak Higashi (1). Karies gigi adalah penyakit yang ditandai kerusakan jaringan gigi dari permukaan hingga pulpa, terjadi akibat interaksi bakteri, plak, dan diet dalam jangka waktu lama yang menyebabkan demineralisasi jaringan gigi (2).

Di seluruh dunia, karies gigi adalah masalah kesehatan yang memprihatinkan baik di negara maju maupun negara berpenghasilan rendah. Diperkirakan bahwa 60 hingga 90 persen populasi terkena karies gigi (3). Berdasarkan data dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, sebanyak 82,8% penduduk Indonesia mengalami karies, dengan prevalensi di kelompok usia 15-24 tahun cukup tinggi yaitu sebesar 71,7% (4). Penggunaan antimikroba tradisional seperti klorheksidin memiliki selektivitas rendah yang berpotensi mengganggu ekologi rongga mulut, menimbulkan efek samping, dan meningkatkan risiko reinfeksi. Di sisi lain, pengobatan yang ada saat ini menghadapi keterbatasan dikarenakan matriks ekstraseluler biofilm menghambat penetrasi agen terapeutik yang mengurangi efektivitas pengobatan karies gigi (5,6).

Bakteri gram positif *Streptococcus mutans* dikenal sebagai penyebab utama karies gigi yang membentuk biofilm (plak gigi) di permukaan gigi sehingga membentuk mikroekosistem yang membantu pertumbuhan, metabolisme, dan kelangsungan hidup bakteri (7). Struktur biofilm melindungi bakteri dari imunitas inang, kondisi lingkungan, dan terapi antimikroba yang membuatnya 500 hingga

5000 kali lebih kuat daripada sel planktonik. Ini menjadi penyebab utama infeksi kronis menjadi sulit diobati dan menimbulkan masalah besar bagi kesehatan mulut dan gigi (8,9).

Protein struktural dan regulator berperan penting dalam pembentukan biofilm *Streptococcus mutans*. Secara structural, enzim *glukosiltransferase* (Gtf tipe B, C, dan D) memproduksi polisakarida ekstraseluler yang membentuk matriks biofilm. Di sisi lain, protein struktural *glucan binding protein* tipe C (GbpC) memediasi adhesi dan agregasi bakteri. Regulasi biofilm juga dipengaruhi oleh MecA yang meningkatkan produksi glukon dan Cnm yang menekan ekspresi Gtf dan Gbp (10,11). Berdasarkan peran pentingnya dalam pembentukan dan stabilitas biofilm, GtfB dan GbpC dipilih sebagai reseptor utama untuk penargetan antibiofilm dalam penelitian ini (12,13). Oleh karena itu, upaya menghentikan pembentukan biofilm *S. mutans* menjadi strategi penting dalam pencegahan karies gigi. Pendekatan *in silico* berbasis senyawa aktif dari bahan alam menawarkan potensi sebagai agen antibiofilm dengan efektivitas yang baik serta risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan antimikroba sintetik (6,14)

Bahan alam seperti biji pinang memiliki potensi antibakteri terhadap *S. mutans*, sebagaimana dibuktikan melalui hasil uji aktivitas antibakteri yang menunjukkan bahwa ekstrak biji pinang pada konsentrasi 3% telah mampu menghasilkan zona hambat sebesar 15,49 mm, yang termasuk dalam kategori kuat (15). Biji pinang (*Areca catechu* L.) sudah lama digunakan sebagai obat tradisional dengan kandungan metabolit sekunder terdiri dari alkaloid, polifenol, polisakarida, dan asam lemak. Senyawa ini memiliki berbagai fungsi biologis, termasuk antibakteri, antihelmintik, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, dan antitumor (16). Skrining senyawa metabolit sekunder berbasis struktur sangat penting untuk memahami sifat fisikokimia dan potensi mekanisme aktivitas biologis dari keragaman senyawa tanpa melakukan uji secara *in vitro* dan *in vivo*. Pendekatan ini penting untuk pengembangan obat bertarget dan penjelasan khasiat tanaman obat sebelum dilakukan uji bioaktivitas selanjutnya (17).

Metode *in silico* atau komputasi seperti penempatan molekul, pemodelan farmakofor, dan simulasi dinamika molekul telah terbukti efektif dalam merancang

senyawa penghambat baru. Alat penemuan obat komputasi memungkinkan para peneliti menyaring sejumlah besar senyawa dan memprioritaskan yang memiliki sifat yang menguntungkan sehingga secara signifikan mempercepat proses penemuan obat (18). Metode *in silico* memiliki keunggulan berupa kecepatan tinggi yang dapat menghemat waktu rata-rata 5 hingga 7 tahun dalam pengembangan obat dengan risiko yang lebih rendah daripada skrining eksperimental. Teknik ini memungkinkan peneliti mempelajari daya ikat atau afinitas setiap bahan terhadap protein target sambil mengurangi penggunaan alat dan bahan yang berlebihan, yang dapat menekan biaya percobaan (19,20).

Meskipun efisien dan hemat biaya, penerapan metode *in silico* pada senyawa alami seperti biji pinang terhadap target biofilm *S. mutans* masih terbatas. Belum terdapat studi komprehensif mengenai skrining berbasis struktur pada senyawa metabolit sekunder biji pinang yang telah teridentifikasi. Selain itu, hanya sedikit penelitian yang mengintegrasikan metode *in silico* dengan basis data senyawa biji pinang untuk menargetkan protein pembentuk biofilm *S. mutans*. Sebagai perbandingan, penelitian oleh Liu (21) menunjukkan bahwa minyak esensial biji pinang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. mutans*, namun penelitian tersebut hanya menggunakan pendekatan eksperimental yang memerlukan waktu dan sumber daya besar. Oleh karena itu, diperlukan integrasi metode *in silico* untuk memprediksi interaksi molekuler dan memperkuat pengembangan agen antibiofilm.

Oleh karena itu, tujuan utama penelitian ini adalah untuk melakukan skrining senyawa metabolit sekunder biji pinang berbasis struktur terhadap protein pembentukan biofilm *S. mutans* (GtfB dan GbpC). Penelitian ini menggunakan metode *in silico molecular docking* untuk memodelkan interaksi antara senyawa metabolit sekunder biji pinang dengan protein pembentuk biofilm *S. mutans*. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah baru mengenai potensi senyawa biji pinang dalam menghambat pembentukan biofilm *S. mutans*. Sehingga dapat berkontribusi pada strategi pencegahan karies gigi yang lebih berkelanjutan dan efisien di seluruh dunia.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah potensi senyawa kandungan biji pinang dalam menghambat pembentukan biofilm oleh *Streptococcus mutans* serta karakteristik farmakokinetik dan toksisitasnya secara *in silico*?
2. Bagaimanakah stabilitas interaksi kompleks antara senyawa potensial dengan protein yang berperan dalam pembentukan biofilm *S. mutans* berdasarkan simulasi dinamika molekuler secara *in silico*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis potensi senyawa fitokimia yang terkandung dalam biji pinang dalam menghambat protein pembentukan biofilm *Streptococcus mutans* serta mengevaluasi karakteristik farmakokinetik dan toksisitasnya secara *in silico*
2. Menganalisis stabilitas interaksi kompleks antara senyawa paling potensial dari biji pinang dengan protein target pembentukan biofilm *S. mutans* melalui simulasi dinamika molekuler secara *in silico*.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

Studi *in silico* dengan teknik *molecular docking* pada senyawa bioaktif tumbuhan *Areca catechu* memiliki aktivitas inhibitor terhadap protein pembentuk biofilm *Streptococcus mutans*.

