

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) masih menjadi permasalahan kesehatan dunia. Menurut *Global Tuberculosis Report (2022)* menyebutkan bahwa estimasi jumlah orang terdiagnosis TB tahun 2021 secara global sebanyak 10,6 juta dan meningkat sebesar 4,5% dari 10,1 juta pada tahun 2020 (WHO, 2022). Kontributor utama terhadap peningkatan global antara tahun 2020-2021 yang berada di posisi kedua yakni Indonesia. Indonesia juga termasuk dalam daftar negara dengan beban tinggi (*high burden countries*) periode 2021-2025 serta tingkat keberhasilan pengobatan *Multiple Drug Resistance Tuberculosis* (MDR-TB) di bawah 50%. Perkiraan jumlah orang yang mengidap MDR-TB atau RR-TB meningkat pada tahun 2021 yaitu 450.000 kasus, dengan kenaikan sebesar 3,1% dari 437.000 kasus pada tahun 2020 (WHO, 2022).

Mycobacterium tuberculosis merupakan agen penyebab penyakit TB yang menyerang organ paru pada manusia. Penyakit ini ditularkan oleh penderita Bakteri Tahan Asam (BTA) positif yang menyebar melalui *droplet nuclei* yang keluar saat penderita batuk ataupun bersin (Anggraeni & Rahayu, 2018). Patogenesis TB meliputi fase invasi, yakni kemampuan untuk bereplikasi dan bertahan menggunakan mekanisme seluler inang sehingga menjadikan target utama pembunuhan oleh obat-obatan (Yang *et al.*, 2023).

Mekanisme aksi yang terlibat dalam patogenesis TB yakni sintesis dinding sel dimana salah satunya melibatkan *Enoyl-Acyl Carrier Protein*

Reductase (InhA). Inaktivasi inhA menyebabkan aglomerasi lemak asam, disintegrasi, dan perubahan dinding sel yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya kematian patogen (Singh *et al.*, 2022). Enzim yang juga berperan dalam terjadinya TB yakni RNA polimerase. Enzim ini penting dalam inisiasi transkripsi dari perpanjangan RNA (Yang *et al.*, 2023).

Salah satu penghambat keberhasilan pengobatan TB yakni obat antituberkulosis tidak adekuat dalam terapi yang berdampak meningkatnya risiko resistensi seperti MDR-TB (Nugrahaeni & Malik, 2015). MDR-TB didefinisikan sebagai antituberkulosis yang resistan terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF) (Kemenkes, 2020). Masalah tersebut dapat diatasi melalui penemuan dan validasi target antituberkulosis baru dari bahan alam dengan memperkenalkan mekanisme tindakan baru, mengurangi waktu terapi standar dan meningkatkan efektivitas biaya terapi (Singh *et al.*, 2022).

Senyawa bahan alam yang memiliki potensi khasiat sebagai antibakteri yakni genus *Alphitonia*. Genus ini merupakan anggota dari keluarga *Ramnaceae* dan memiliki sekitar 20 spesies yang ditemukan di daerah tropis Asia Tenggara, Polinesia dan Oseania (Ahmed *et al.* 2019). Salah satu etnis di Kalimantan masih memanfaatkan tanaman dari genus *Alphitonia* yaitu tumbuhan Balik Angin (*Alphitonia incana* (Roxb). Teijsm. & Binn. Ex Kurz.) sebagai antibakteri (Sandra *et al.* 2022). Hasil penelusuran yang dilakukan oleh Al-Omar *et al* (2022) menunjukkan bahwa sebanyak 16 senyawa yang terkandung dalam beberapa spesies *Alphitonia* terbukti berpotensi sebagai antibakteri baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Senyawa-senyawa tersebut antara lain *Methyl salicylate*, *Alphitolic acid*, *Ceanothic acid*, *Betulinic acid*, *Betulin*, *Isorhamnetin 3-O- β -D-glucopyranoside*, *Linoleic acid*, *α -Linolenic acid*, *Lupeol*, *β -Sitosterol*, *Quercetin 3-O- β -D-glucopyranoside*, *Ceanothenic acid*, *Stigmasterol*, *29-Hydroxyceanothenic acid*, *Rutin*, *2 α -Formyl-A(1)norlup-20(29)-en-28-oic acid*. Potensi antibakteri senyawa tersebut menjadi dasar dalam penemuan kandidat antituberkulosis baru secara *in silico*. Penemuan obat merupakan proses dinamis yang berkembang cepat dan dipermudah dengan komputer (*Machine Learning*), serta telah menunjukkan dampak keberhasilannya sebagai metode pendahuluan (Putra *et al*, 2020; Selvaraj *et al*, 2022).

Uji *in silico* melalui metode *Machine Learning* dapat melakukan pengidentifikasian senyawa potensial tanaman untuk penemuan obat baru. Uji *in silico* dilakukan melalui *docking* molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor (Hardjono, 2013). *Molecular docking* bertujuan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor serta menghasilkan suatu model yang menggambarkan ikatan diantara keduanya. Hasil interaksi tersebut diinterpretasikan dalam bentuk skor yang diasumsikan menjadi potensi aktivitas dari kandidat obat (Fernando *et al*, 2018). Berdasarkan permasalahan di atas, perlu dilakukan *molecular docking* senyawa genus *Alphitonia* terhadap reseptor dari *Mtb* yakni *Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase* (InhA) dan *RNA polimerase* sebagai kandidat obat antituberkulosis melalui aplikasi PLANTS.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini ialah sebagai berikut:

- a. Bagaimana potensi aktivitas senyawa genus *Alphitonia* terhadap reseptor InhA dan RNA polimerase dibandingkan dengan *native ligand* serta obat Isoniazid dan Rifampicin menggunakan *molecular docking PLANTs*?
- b. Bagaimana interaksi senyawa genus *Alphitonia* terhadap reseptor InhA dan RNA polimerase dibandingkan dengan *native ligand* serta obat Isoniazid dan Rifampicin secara *in silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Mengetahui potensi aktivitas senyawa genus *Alphitonia* terhadap reseptor InhA dan RNA polimerase dibandingkan dengan *native ligand* serta obat Isoniazid dan Rifampicin menggunakan *molecular docking PLANTs*.
- b. Mengetahui interaksi senyawa genus *Alphitonia* terhadap reseptor InhA dan RNA polimerase dibandingkan dengan *native ligand* serta obat Isoniazid dan Rifampicin secara *in silico*.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini, diantaranya :

a. Bagi Institusi

Meningkatkan kualitas keilmuan di institusi serta memberikan kontribusi berupa penelitian ilmiah sebagai acuan dasar untuk uji pendahuluan sebelum secara *in vivo* dan *in vitro*.

b. Bagi Peneliti

Meningkatkan pengetahuan, wawasan, serta pemahaman terkait penelitian terkhusus dalam studi *in silico* dengan metode *molecular docking*.

c. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi ilmiah berdasarkan fakta tentang potensi