

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Saat ini masalah kesehatan global yang utama yaitu Tuberculosis. Meskipun terdapat kemajuan dalam diagnosis dan pengobatan, namun kematian yang terkait dengan TB tetap tinggi. Pada tahun 2016 WHO menyatakan bahwa TB merupakan penyakit menular paling mematikan dengan 5.000 kematian per hari. Pada negara berkembang terdapat kasus kematian yang diakibatkan oleh TB dengan jumlah 98%. Setiap tahunnya terdapat 100.000 kematian yang diakibatkan oleh Tuberculosis yang menjadikan Indonesia sebagai negara urutan ketiga didunia (World Health Organization, 2020).

*Multidrug-resistant TB (MDR-TB)* adalah TB yang resisten terhadap isoniazid dan rifampicin, 2 obat anti-TB paling kuat. Diantara 1,8 juta kematian TB pada tahun 2015, 22% diantaranya terinfeksi HIV dan 35% kematian HIV yang diakibatkan oleh TB. MDR-TB terus bertambah setiap tahunnya disebabkan karena adanya kesalahan dalam pengobatan yang memicu penularan kepada orang lain. Kebanyakan orang yang menderita TB disembuhkan dengan rejimen obat selama 6 bulan yang memerlukan pemantauan secara ketat. Resistensi obat dapat terjadi dikarenakan pengobatan yang tidak tepat, formulasi obat yang tidak efektif, kualitas obat yang buruk, dan penghentian pengobatan secara tiba – tiba, yang kemudian dapat menularkan (World Health Organization, 2020).

Memanfaatkan tanaman obat merupakan salah satu cara untuk pengobatan *antituberculosis*. Terdapat 7.000 spesies tanaman obat di Indonesia yang berpotensi sebagai pengobatan berbagai jenis penyakit, dan beberapa tanaman obat mengandung senyawa aktif yang berperan sebagai *antituberculosis* (Chinsembu, 2016). Tanaman obat yang dilaporkan memiliki aktivitas antituberkulosis yang baik adalah *Rhoeo spatacea*. Ekstrak daun tumbuhan ini berpotensi menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* dari galur asli dan galur *MDR-TB* (Radji dkk., 2015).

Tanaman yang berasal dari Teluk Meksiko, daerah Karibia dan pesisir Amerika Tengah yaitu *Rhoeo spathacea* atau yang memiliki nama lokal Nanas Kerang (García-Varela et al., 2015; Ramesh et al., 2021). Tanaman ini memiliki sifat yang sejuk, rasanya manis, serta memiliki warna yang menarik. Bagian tanaman seperti daun, bunga, dan batang tanaman digunakan sebagai teh di beberapa negara bagian Barat (Pulipaka et al., 2020). Pada sediaan infus, rebusan atau rendaman pada daun nanas kerang secara tradisional dapat mengobati penyakit seperti demam, batuk, asma, bronchitis, tuberculosis, dan kanker (Yasurin & Piya-Isarakul, 2015). Gerusan daun nanas kerang jika ditempelkan langsung pada kulit dapat mengobati luka, bisul, radang, rhinitis alergi, psoriasis dan mikosis superfisial (García-Varela et al., 2015; Sánchez-Roque et al., 2017).

*Catalase-peroxidase* dari *Mycobacterium tuberculosis* (*katG*) adalah protein homodimer dengan dua subunit 80 kDa. Setiap subunit memiliki dua domain  $\alpha$ -helix dominan, yang berarti domain tersebut berasal dari duplikasi gen. Domain N memiliki heme, situs aktif, dan situs pengikat substrat. Sementara domain C tidak memilikinya, keberadaan domain C hanya diperlukan untuk mendukung aktivitas enzim secara keseluruhan (Unissa et al., 2016). Aktivitas katalitik *katG* dimediasi oleh beberapa residu di situs aktif yang berada di sekitar gugus heme. Heme dikelilingi oleh enam residu yaitu Arg-104, Trp-107 dan His-108 di kantong distal dan His270, Trp321 dan Asp381 dikantong proksimal. Pada heme, residu Trp107 terhubung ke residu Tyr229 Met225 untuk membentuk kompleks triad tambahan. Triad tambahan kemungkinan dilestarikan dalam banyak struktur *catalase-peroxidase* dan terlibat dalam aktivitas katalase. Pengikatan INH ke *katG* terjadi di tepi  $\delta$ -meso heme. Di wilayah tersebut, residu dari poket distal, yaitu Arg104, Trp107 dan His108, terlibat dalam interaksi dengan INH (Purkan et al., 2018).

Mutasi pada *katG* yang mengubah aktivitas *catalase-peroxidase* umumnya dikaitkan dengan resistensi INH pada *Mycobacterium tuberculosis*. Strain *Mycobacterium tuberculosis* yang memiliki delesi genetik *katG* atau mutasi memperoleh resistensi terhadap INH (Unissa et al., 2016). Sekitar 60 – 70% dari *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten INH mutasi pada *katG*

sisanya mutasi pada gen *inhA*, *ahpC* dan *kasA* (Purkan et al., 2018). Pada studi aktivitas struktur menunjukkan bahwa *katG* mutan resisten (S315T) masih memiliki 50% aktivitas *catalase-peroxidase*. Meskipun *katG* (S315T) memiliki aktivitas katalase dan peroksidase, namun kurang efisien dibandingkan dengan *KatGWT* dalam metabolisme Isoniazid. Modifikasi situs pengikatan INH akibat mutasi S315T merupakan faktor yang signifikan dalam penurunan aktivitas mutan untuk mengaktifkan Isoniazid (Purkan et al., 2017).

Indonesia terdapat di peringkat kelima kasus MDR TB tertinggi di dunia. MDR TB dapat terjadi karena resisten terhadap Rifampisin dan INH yang disebabkan oleh mutasi pada gen *Mycobacterium tuberculosis*. Angka kejadian mutasi gen *katG* ini sangat bervariasi di setiap daerahnya. Menurut (RA Linda Andriani, 2020) frekuensi mutasi gen *katG* S315T *Mycobacterium tuberculosis* pasien MDR-TB di Sumatera Selatan menghasilkan 48,33% dari sekitar 118 pasien yang diuji. Pada mutasi gen *katG* S315T *Mycobacterium tuberculosis* menghasilkan indeks massa tubuh yang lebih rendah, jumlah *Mycobacterium tuberculosis* yang lebih tinggi.

Menurut (Umar et al., 2020) INH merupakan *produg* yang diaktifkan oleh enzim *catalase-peroxidase* yang dikodekan oleh gen *katG*. Frekuensi mutasi yang didapatkan pada *M. Tuberculosis* pada posisi kodon 315, 280, 279, 340, 271, 373. Pada penelitian lain (Srivastava et al., 2017) menyebutkan bahwa hasil penambatan molekul mutan *katG* S315T terhadap isoniazid dan dibandingkan dengan wild typenya, hasilnya adalah terjadi kenaikan nilai binding affinity dari -5,69 kkal/mol pada wild type menjadi -4,72 kkal/mol pada mutan *katG*. Pada protein mutan *katG* hanya terdapat kesamaan interaksi pada mutan nomor 271 yaitu interaksi hidrofobik TRP107B dan LEU265.

Penelitian ini dilakukan untuk merespon masalah berat MDR-TB untuk menemukan senyawa aktif yang berpotensi sebagai inhibitor *katG* dengan cara *in silico*.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana skrining potensi senyawa dalam nanas kerang (*Rhoeo spathacea*)?

2. Bagaimana afinitas senyawa nanas kerang (*Rhoeo spathacea*) terhadap mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* secara *in silico*?
3. Bagaimana interaksi senyawa pada tanaman nanas kerang (*Rhoeo spatacea*) terhadap protein *katG* dalam kasus *MDR-TB* secara *in silico*?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk menentukan potensi senyawa dalam nanas kerang (*Rhoeo spathacea*).
2. Untuk menentukan afinitas senyawa nanas kerang (*Rhoeo spathacea*) terhadap gen *katG Mycobacterium tuberculosis*.
3. Untuk menentukan interaksi senyawa pada tanaman nanas kerang (*Rhoeo spatacea*) terhadap protein *katG* dalam kasus *MDR-TB* secara *in silico*.

### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk mengetahui potensi obat alam di Indonesia, khusus kandungan kimia pada nanas kerang terhadap protein *katG* termutasi melalui *molecular docking*.