

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian mengenai ketika gen *katG* *Mycobacterium* terhadap senyawa aktif *Rhoeo spathacea* dengan menggunakan metode penambatan molekul. Pada **Tabel 2.1** menunjukkan penelitian terdahulu yang dilakukan mengenai gen *katG* *Mycobacterium tuberculosis*.

**Tabel 2.1 - Penelitian Terdahulu**

Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian	Persamaan dan Perbedaan
(Akbar, 2022)	Studi Penambatan Molekul Senyawa Rifampisin Dan Isoniazid Pada Mutasi <i>rpoB</i> Dan <i>katG</i> <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> Dengan Metode In Silico	Hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa mutan <i>rpoB</i> dan mutan <i>katG</i> dari <i>Mycobacterium tuberculosis</i> mengalami kenaikan nilai pada <i>binding affinity</i> . Terdapat 2 mutan <i>rpoB</i> yang menunjukkan kenaikan nilai <i>binding affinity</i> paling signifikan yaitu mutan pada nomor 435, 445, dan 432. Sedangkan pada mutan <i>katG</i> , kenaikan nilai <i>binding affinity</i> tidak signifikan. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa baik pada mutan <i>rpoB</i> dan <i>katG</i> terjadi perubahan interaksi ketika dibandingkan dengan protein <i>wild type</i> dari <i>rpoB</i> dan <i>katG</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Persamaan :</b> Protein yang diteliti yaitu <i>katG</i> dari <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</li> <li>• <b>Perbedaan :</b> Metode penambatan docking molekuler yang digunakan yaitu PyRx. Tidak menggunakan metode homologi modeling dan penambatan molekul.</li> </ul>
(Umar <i>et al.</i> , 2020)	<i>Molecular characterization of mutations associated with resistance to first and second-line drugs among Indonesian patients with tuberculosis.</i>	Mutasi gen <i>rpoB</i> terjadi diluar hot-spot pada posisi kodon nomor 435, 445, 450, 491, 441, 432, dan 445 yang berefek terhadap rifampisin. Selain itu mutasi pada gen <i>katG</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Persamaan :</b> Gen yang diteliti menggunakan <i>katG</i> dari bakteri <i>M.Tuberculosis</i></li> <li>• <b>Perbedaan :</b></li> </ul>

		terjadi pada posisi kodon nomor 315, 280, 279, 340, 271, 340, 271, 340, 373, dan 315, yang juga berpotensi tinggi resisten terhadap isoniazid.	Metode penelitian yang digunakan dengan pengambilan sampel sedangkan pada penelitian ini menggunakan metode <i>in silico</i> .
(Radji, <i>et al.</i> , 2015)	<i>Comparative antimycobacterial activity of some Indonesian medicinal plants against multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis</i>	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua ekstrak dari lima tanaman terpilih menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap strain <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv dan strain <i>multi-drug resistant</i> (MDR). Proporsi penghambatan ekstrak air <i>Andrographis paniculata</i> , <i>Annona muricata</i> , <i>Centella asiatica</i> , <i>Pluchea indica</i> , dan <i>Rhoeo spathacea</i> , terhadap strain <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv masing-masing adalah 100%, 82,1%, 78,5%, 100%, dan 100%, sedangkan terhadap strain MDR adalah 93,7%, 50,0%, 50,0%, 100%, dan 100%. Analisis fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak tersebut sebagian besar mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan glikosida. <i>Pluchea indica</i> , dan <i>Rhoeo spathacea</i> menunjukkan aktivitas antimikobakteri yang baik terhadap strain MDR dan dapat berguna sebagai terapi alternatif komplementer dalam memerangi munculnya MDR strain <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Persamaan :</b> Melakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas antimikobakteri dari tanaman <i>Rhoeo spathacea</i> terhadap MDR-TB.</li> <li>• <b>Perbedaan :</b> Metode yang digunakan pada penelitian sebelumnya <i>Lowenstein Jensen</i> (LJ), pada penelitian ini dengan metode <i>in Silico</i> menggunakan penambatan molekuler.</li> </ul>

Berdasarkan penelitian terdahulu, Radji, *et al.*, (2015) melakukan perbandingan aktivitas antimikobakteri beberapa tumbuhan obat di Indonesia terhadap *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap berbagai obat. Peneliti ini melakukan perbandingan aktivitas antimikobakteri pada lima tanaman obat endogen Indonesia yaitu *Andrographis paniculata*, *Annona muricata*, *Centella asiatica*, *Pluchea indica*, dan *Rhoeo spathacea* terhadap isolate klinis *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap obat (MDR). Ekstrak air daun *Andrographis paniculata*, *Annona muricata*, *Centella asiatica*, *Pluchea indica*, dan *Rhoeo spathacea* diperoleh dengan menggunakan maserasi, dan kandungan fitokimia dari masing – masing ekstrak disaring. Studi yang dilakukan oleh peneliti tersebut menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap strain *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv dan strain *multi-drug resistant* (MDR). Analisis fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak tersebut sebagian besar mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tannin dan glikosida. Pada *Pluchea indica* dan *Rhoeo spathacea* menunjukkan aktivitas antimikobakteri yang baik terhadap strain MDR dan dapat berguna sebagai alternatif komplementer dalam memerangi munculnya MDR strain *Mycobacterium tuberculosis*.

Hasil penelitian (Akbar, 2022) mendapatkan bahwa mutan *katG* dari *Mycobacterium tuberculosis* mengalami kenaikan nilai *binding affinity* pada Isoniazid. Pada mutan *katG* kenaikan *binding affinity* tidak signifikan. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa pada mutan *katG* terjadi perubahan interaksi ketika dibandingkan dengan protein *wild type* dari *katG*. Afinitas Isoniazid terhadap *katG* menurun yang ditandai dengan naiknya nilai *binding affinity* dan berkurangnya interaksi antara ligan dengan protein mutan.

## **B. Landasan Teori**

### **1. Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang dapat menginfeksi semua kalangan. Setiap tahunnya pasien meninggal yang diakibatkan karena TBC sejumlah 1 juta orang. Penyebab dari penyakit ini yaitu berasal dari bakteri patogen *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (Amin

et al., 2019). Kebanyakan orang yang mengalami TBC biasanya menginfeksi paru, selain itu ditemukan juga pada otak, tulang belakang, dan ginjal. Indonesia telah menduduki peringkat tiga sebagai negara dengan kejadian TBC paling tinggi di dunia, pada tahun 2017 terdapat sekitar 420.994 kejadian TBC dengan jumlah laki – laki tiga kali lebih banyak dibandingkan dengan perempuan (DepKes, 2019).

Pada tahun 2019, kasus TB di Indonesia meningkat menjadi sebanyak 845.000 orang. Dengan kasus yang terus meningkat menjadikan Indonesia sebagai salah satu negara dengan penyumbang 60% dari seluruh kasus TB di dunia. Sehingga Indonesia masih menempati peringkat nomor ketiga dengan kasus TB di dunia (World Health Organization, 2019).

Untuk pencegahan penyakit tuberculosis, sudah banyak cara yang dilakukan agar bisa memutus penularan ini dengan menggunakan dosis yang cepat, dapat mengendalikan infeksi dengan baik dan menggunakan obat – obatan yang efektif (Puspitasari, et al., 2018). Seseorang yang memiliki pengetahuan dan pemahaman tentang tuberculosis dan pencegahan penularan salah satu peran penting dalam keberhasilan upaya pencegahan penularan TBC, jadi disini masyarakat juga memiliki peranan penting terhadap putusnya penularan TBC ini (Gero & Sayuna, 2017). WHO mengajak masyarakat di seluruh dunia berusaha meningkatkan kesadaran tentang TBC dan menumbuhkan partisipasi masyarakat dalam pengendalian penyakit (Ramadhany et al., 2020).

## 2. MDR TB

Resistensi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap antituberculosis lini pertama Rifampisin dan Isoniazid disebut sebagai TB MDR (*Tuberculosis Multidrug Resistance*). Pada tahun 2017, terdapat kasus baru sebanyak 558.000 dimana munculnya kasus tersebut berada di negara India, China dan Rusia. Pada tahun 2018, negara Rusia mengalami penurunan kasus TB (World Health Organization, 2019).

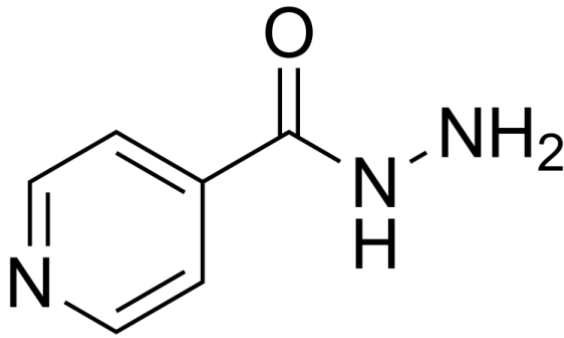
TB MDR sering terjadi pada usia produktif berkisar 25 – 34 tahun. TB MDR sering dijumpai pada laki – laki. Menurut penelitian sebelumnya, usia

produktif sering terjadi kasus TB MDR karena tingginya aktivitas keseharian yang menyebabkan lupa untuk meminum obat. Jenis kelamin laki – laki kemungkinan dikarenakan menjalani beban kerja yang lebih berat, kurang beristirahat, gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok dan minum alkohol, dan paparan polusi udara. Pada Indeks Massa Tubuh juga dapat mempengaruhi karena berkaitan dengan status gizi yang kurang, maka kekebalan tubuh yang dimiliki akan mengalami penurunan sehingga kemampuan tubuh dalam mempertahankan diri dari infeksi juga menurun (Nunkaidah, *et al.*, 2017).

### 3. Pengobatan Tuberkulosis

Rentang pengobatan tuberkulosis membutuhkan waktu sekitar 6 hingga 9 bulan. Obat anti tuberkulosis (OAT) merupakan obat – obatan yang diberikan kepada pasien pengidap tuberkulosis yang dapat terbagi menjadi beberapa lini. Pada pengobatan lini pertama terdapat Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Ethambutol, dan Streptomisin (Dinas Kesehatan, 2017). OAT disediakan dalam bentuk KDT (Kombinasi Dosis Tetap) dan dalam bentuk terpisah. Pada pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi dua tahap yaitu tahap intensif (Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Ethambutol) dan tahap lanjutan (Rifampisin, Isoniazid) (Wulandari, *et al.*, 2020).

Karena pada proses pengobatan membutuhkan waktu yang lama mengakibatkan dampak yang timbul pada pasien seperti kejenuhan, marah, dan stress. Hal tersebut belum termasuk dengan pengaruh dari pemakaian obat – obatan TB dan perlakuan diskriminasi dari masyarakat lain karena sifat penyakit yang mudah menular. Kejadian tersebut membuat pengaruh terhadap ketidakberhasilan atau ketidaktuntasan pasien dalam pengobatan TB bahkan hingga berulang sampai menyebabkan kondisi TB-MDR (Tika & Widya, 2019). Ketika pasien telah melewati proses pengobatan TB-MDR, kualitas hidupnya belum sepenuhnya mengalami peningkatan. Ini dikarenakan efek pengobatan jangka panjang terhadap kondisi fisik maupun psikis, sementara pada aspek sosial umumnya masyarakat cenderung tidak ingin berkomunikasi dengan pasien pasca TB MDR karena kurangnya pengetahuan akan menularnya penyakit tersebut (Suriya, 2018).



Gambar 2.1 Struktur Isoniazid

Isoniazid (Isoniatic acid hydrazide; INH) telah umum digunakan oleh WHO untuk mengobati Tuberkulosis sejak tahun 1952 karena obat tersebut memiliki efek bakterisidal yang tinggi dan harga yang murah (Cardoso RF, dkk., 2004). Efek bakterisidal INH sebagai obat TB bergantung pada *catalase-peroxidase* *M.tuberculosis* yang dikodekan oleh gen *katG*. Enzim tersebut berperan mengubah Isoniazid yang diserap oleh *M.Tuberculosis* menjadi bentuk aktif, radikal *isonicotinoyl acyl*, untuk memicu kematian mikobakteri. Hal ini dapat terjadi karena radikal *isonicotinoyl acyl* adalah penghambat potensial untuk reductase protein pembawa *enoyl-acyl* (InhA) dan sintase protein pembawa  $\beta$ -ketoacyl-acyl (KasA), dua enzim kunci tersebut untuk biosintesis asam mikolik, komponen dinding sel mikobakteria (Purkan, Ihsanawati, dkk., 2012).

#### 4. Klasifikasi Tanaman *Rhoeo discolor* Hance



Gambar 2.2 *Rhoeo discolor* Hance (knollwoodgarden, 2019)

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)  
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)  
Kelas : Monocotyledonae (Biji berkeping satu)  
Ordo : Commelinales  
Familia : Commelinales  
Genus : *Rhoeo*  
Species : *Rhoeo discolor* (L. Her.) Hance  
(Abdul Kadir, 2008)

*Rhoeo spathacea* atau *Rhoeo discolor* dengan sinonim *Tradescantia spathacea*, berasal dari wilayah geografis yang luas di Amerika Tengah, namun biasanya dikaitkan dengan Meksiko sebagai negara habitat alami, namun distribusinya luas di daerah tropis maupun subtropis. *Bicolour* (hijau dan ungu) pada daun *Rhoeo discolor* membuat tanaman ini cocok digunakan sebagai tanaman hias. *Tradescantia spathacea* merupakan tanaman biotipe herba. Tanaman ini memiliki akar adventif berserat dengan morfologi tipis, memiliki batang pendek dengan ketebalan yang cukup besar dan biotipe yang segar. Bunganya memiliki kelopak berwarna putih. Buah *Rhoeo spathacea* tersusun dalam cangkang seperti kapsul dengan morfologi ovoid. *Rhoeo spathacea* memiliki karbohidrat yang berlimpah pada biji kotiledon tunggalnya (Syamsul, 2008).

Masyarakat Meksiko menggunakannya sebagai obat batuk, mukolitik, obat diare, dan bronchitis. *Tradescantia spathacea* Sw. memiliki sifat yang sejuk, memiliki rasa manis, dan memiliki warna batang menarik. Tanaman ini memiliki keuntungan sebagai obat herbal karena dapat mengubah pola pikir masyarakat terhadap obat yang memiliki rasa yang tidak enak. Nanas kerang juga dapat digunakan sebagai antidiare dan homeostatis. Kandungan senyawa kimia yang terkandung dalam nanas kerang pada daun yaitu kalsium oksalat, amygdalin, dan lemak. Pada bagian batang mengandung asam format dan pada bagian bunga mengandung saponin dan tannin (Dalimarta, 2003).

Flavonoid, alkaloid, kumarin, saponin dan terpenoid merupakan kandungan yang dimiliki Nanas Kerang yang diduga berperan sebagai

antioksidan (Heinrich Michael, 2009). *Tradescantia spathacea* Sw. memiliki kandungan flavonoid yang lebih tinggi yang sama memiliki potensi antioksidan. Perubahan warna pada *Rhoeo* ditandai dengan efek metabolit sekundernya dalam mengurangi sakit kepala serta komplikasi otot. Daun segar pada *Rhoeo discolor* mengandung zat etanol dengan khasiat sebagai antibiotik. Pigmen yang memberikan warna ungu pada jaringan daun *Rhoeo* terdapat kandungan flavonoid yang bertindak sebagai antiinflamasi (Chunduri JR, dkk., 2016).

Menurut penelitian (Butnariu et al., 2022) terdapat 58 senyawa fitokimia yang terdeteksi pada spesies *Tradescantia* (*T. Zebrina*, *T. spathacea* dan *T. albiflora*). Berikut merupakan senyawa – senyawa yang terdeteksi.

**Tabel 2.2 Senyawa Fitokimia Spesies *Tradescantia***

N O	NAMA	<i>T. Zebra na</i>	<i>T. spatha cea</i>	<i>T. albifl ora</i>	N O	NAMA	<i>T. spatha cea</i>	<i>T. albifl ora</i>
1	Ecdysone	X			30	vanillic acid	X	
2	$\beta$ -sitosterol	X			31	glycosylated vanillic acid	X	
3	3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ - trihydroxy stigmastrol	X			32	p-coumaric acid	X	
4	Succinic acid	X			33	chlorogenic acid	X	
5	( $\pm$ )-tradescantin		X	X	34	tyrosol		X
6	hydroxytyrosol		X	X	35	indole-3- aldehyde		X
7	protocatechuic acid		X	X	36	phenylacetamid e		X
8	oresbiusin A		X		37	p- hydroxybenzald ehyde		X
9	2-hydroxy-3',4'- dihydroxyacetophe none		X	X	38	p- hydroxybenzoic acid		X
10	3,4- dihydroxymethylb enzoate			X	39	rosmarinosin B		X
11	3-(3',4'- dihydroxyphenyl)- butenolide			X	40	2 $\beta$ - hydroxyisololio lide		X
12	tradecantoside		X		41	isololiolide		X
13	(S)-2-hydroxy-3- (4'- hydroxyphenyl) propanoic acid		X		42	loliolide		X

14	(R)-2-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)propanoic acid	X		43	tricin	X
15	latifolicinin C	X		44	3-epicyclomusale nol	X
16	latifolicinin B	X		45	24,25-dihydrocimicifugenol	X
17	latifolicinin A	X		46	sitosterol	X
18	(6S,9R)-roseoside	X		47	stigmasterol	X
19	kaempferol	X		48	7-ketositosterol	X
20	(2R,3R)-2,3-dihydroxy-2-methylbutyrolactone	X		49	7-ketostigmastero 1	X
21	bracteanolide A	X	X	50	7 $\beta$ -hydroxysitosterol	X
22	4-(3',4'-dihydroxyphenyl)fluran-2(5H)-one	X	X	51	schottenol	X
23	bracteanolide B		X	52	ergosterol peroxide	X
24	5-O-acetyl bracteanolide A		X	53	(6R,7E,9R)-9-hydroxy-4,7-megastigmadien-3-one	X
25	epigallocatechin	X		54	(E)-3,5,5-trimethyl-4-(3-oxobutyl-en-1-yl)cyclohex-2-enone	X
26	rhoeonin	X	X	55	(S)-dehydrovomifoliol	X
27	peltatoside	X		56	(3R)-3-hydroxy- $\beta$ -ionone	X
28	rutin	X		57	N-trans-feruloyltyramine	X
29	ferulic acid	X		58	N-trans-feruloyl-3-methoxytyramine	X

## 5. *katG*

Mutasi pada gen *katG* sering dikaitkan dengan resistensi Isoniazid (INH) pada strain *Mycobacterium tuberculosis*. *KatG* memediasi sensitivitas *M.Tuberculosis* terhadap INH. Strain defisiensi *katG* dari *M.Tuberculosis* yang resistensi terhadap INH dapat mengembalikan sensitivitas terhadap INH bila

dilengkapi dengan *katG* fungsional (Zhang Y, dkk., 1996). Sementara itu, delesi total gen *katG* pada *M.Tuberculosis* meningkatkan resistensi terhadap INH (Rouse DA, dkk., 1999). Namun demikian, hilangnya *catalase-peroxidase* pada *M.Tuberculosis* belum menjelaskan secara lengkap mekanisme resistensi INH, karena delesi total *katG* jarang ditemukan pada isolat klinis (Purkan, dkk., 2012).

Banyak varian *katG* yang terkait dengan resistensi INH yang menunjukkan penurunan aktivitas *catalase-peroxidase*. Skala penurunan aktivitas diantara mutan *katG* tidak berkorelasi langsung dengan resistensi INH. Hal ini menjadi dasar bahwa resistensi INH pada isolate klinis tidak terkait langsung dengan kemampuan varian *katG* dalam aktivasi INH (Cade CE, dkk., 2010).

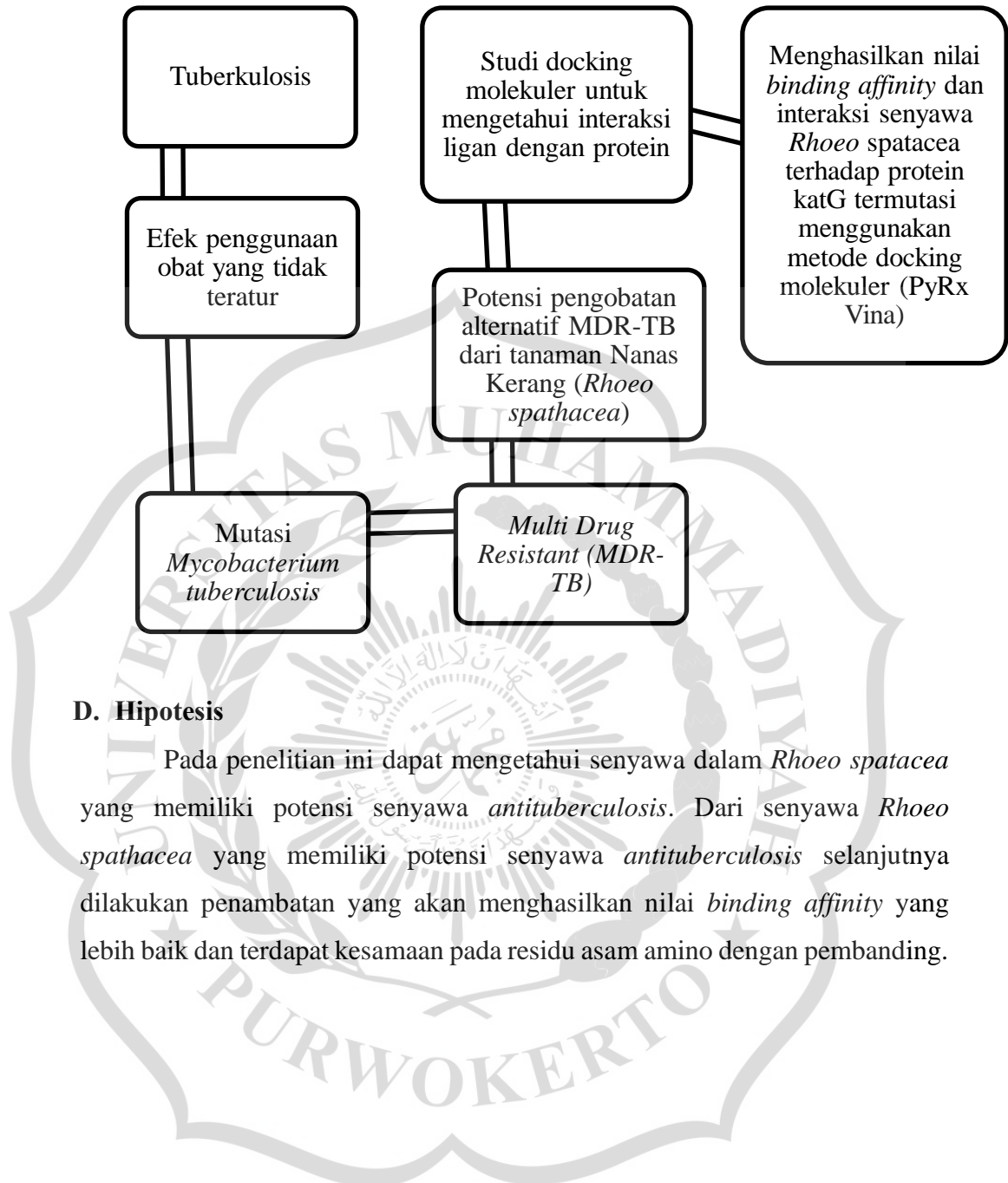
## 6. PubChem

Pubchem adalah perpustakaan public untuk mencari sebuah informasi mengenai zat kimia dan aktivitas biologi dari zat tersebut. Pubchem pertama kali dikembangkan pada tahun 2004 oleh Institut Kesehatan Nasional Amerika. Pubchem terdiri dari 3 database yaitu zat, senyawa, *bioassay*. Selain itu, semua senyawa yang ada pada situs Pubchem dapat diunduh secara gratis sehingga sangat membantu dalam studi penambatan molekul (Kim et al., 2016).

## 7. PyRx

PyRx-Vina dipilih karena dapat diunduh secara gratis, mudah dalam pengoperasiannya, mendapatkan hasil yang akurat, memiliki tingkat error yang rendah dan hasilnya dapat dipercaya (Trott & Olson, 2009). Pada PyRx terdapat metode Vina. Metode Vina memiliki keunggulan dalam melakukan docking yang cepat dan mendapatkan hasil yang akurat jika dibandingkan dengan metode lainnya.

### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

Pada penelitian ini dapat mengetahui senyawa dalam *Rhoeo spatacea* yang memiliki potensi senyawa *antituberculosis*. Dari senyawa *Rhoeo spathacea* yang memiliki potensi senyawa *antituberculosis* selanjutnya dilakukan penambatan yang akan menghasilkan nilai *binding affinity* yang lebih baik dan terdapat kesamaan pada residu asam amino dengan pembanding.