

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Berdasarkan *World Health Organization-Bacterial Priority Pathogens List* (WHO-BPPL) (2024), terdapat daftar bakteri patogen yang menjadi prioritas. Patogen prioritas kritis dalam BPPL 2024 salah satunya adalah *Escherichia coli*. Selanjutnya terdapat golongan patogen prioritas tinggi termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*. WHO-BPPL didasarkan akibat resistensi terhadap antibiotik yang menjadi ancaman global, terutama di lingkungan perawatan kesehatan (WHO, 2024).

Pseudomonas aeruginosa mampu menyebabkan berbagai infeksi akut serius seperti infeksi saluran pernapasan, pneumonia nosocomial, pneumonia terkait ventilator, infeksi saluran kemih (ISK), infeksi aliran darah, osteomielitis, endokarditis, serta infeksi pada mata seperti keratitis dan ulkus kornea, terutama pada pengguna lensa kontak. Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* juga merupakan penyebab utama infeksi kronis pada penderita *Cystic Fibrosis* (CF), yang merupakan faktor utama kematian dan kehilangan fungsi paru pada pasien CF. Infeksi oleh bakteri ini berhubungan erat dengan prognosis penyembuhan yang buruk, menjadikannya ancaman klinis yang signifikan pada berbagai kondisi luka kronis (Wood *et al.*, 2023).

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri patogen yang memiliki kemampuan menyebabkan infeksi pada berbagai lokasi tubuh (multisite infection), terutama pada individu dengan sistem imun yang lemah. Bakteremia yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* diketahui dapat berakibat fatal, dengan tingkat kematian yang dilaporkan berkisar antara 18% hingga 61%. Beberapa studi menunjukkan bahwa infeksi ini dapat memicu syok septik berat dan kegagalan multi organ, yang berdampak pada tingginya angka kematian serta peningkatan beban biaya medis (Zhang *et al.*, 2020).

Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan patogen utama yang dapat menyebabkan berbagai infeksi sekunder, termasuk infeksi pada kulit serta jaringan

lunak di rongga mulut, bakterimia, endokarditis, pneumonia, keracunan makanan, dan infeksi osteoartikular (Farhan *et al.*, 2022 dan Mulqie *et al.*, 2023). Bakteremia *Staphylococcus aureus* adalah penyebab infeksi dengan angka kejadian yang dilaporkan berkisar antara 20 hingga 50 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Tingkat mortalitasnya juga cukup tinggi, dengan sekitar 10% hingga 30% pasien dilaporkan meninggal akibat infeksi bakteri ini. Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan patogen paling umum yang diisolasi dari infeksi kulit dan jaringan lunak, menjadikannya sebagai ancaman serius dalam praktik klinis sehari-hari (Hal *et al.*, 2012). Berdasarkan data global tahun 2019, *Staphylococcus aureus* bersama dengan *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsia pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* bertanggung jawab atas 30,9% dari total 7,7 juta kematian terkait infeksi di seluruh dunia. Secara khusus, *Staphylococcus aureus* merupakan penyebab utama kematian akibat infeksi di 135 negara, dan telah dikaitkan dengan 1.105.000 kematian pada tahun tersebut (Linz *et al.*, 2023).

Escherichia coli merupakan bakteri yang dapat menyebabkan infeksi primer seperti diare. Diare adalah kondisi di mana seseorang mengalami buang air besar dengan konsistensi lebih lunak atau cair, yang terjadi lebih dari tiga kali dalam 24 jam (Rahayu *et al.*, 2018). Menurut WHO dan UNICEF, terjadi sekitar 2 milyar kasus diare dan 1,9 juta anak balita meninggal karena diare di seluruh dunia setiap tahun. Dari semua kematian tersebut, 78% terjadi di negara berkembang, terutama di wilayah Afrika dan Asia Tenggara. Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menyebutkan prevalensi diare untuk semua kelompok umur sebesar 8% dan angka prevalensi untuk balita sebesar 12,3%, sementara pada bayi, prevalensi diare sebesar 10,6%. Sementara pada Sample Registration System tahun 2018, diare tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian pada neonatus sebesar 7% dan pada bayi usia 28 hari sebesar 6%. Data dari Komdat Kesmas periode Januari - November 2021, diare menyebabkan kematian pada postneonatal sebesar 14% (Kemenkes RI, 2023).

Penyakit yang disebabkan oleh infeksi patogen diobati dengan antibiotik. Antibiotik merupakan kelompok senyawa yang berfungsi menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) atau membunuh bakteri secara langsung (bakterisidal) (Khasanah *et al.*, 2020). Penggunaan dan konsumsi antibiotik yang

tidak tepat dosis, tidak tepat diagnosis, tidak tepat bakteri target dapat menyebabkan resistensi antibiotik (Venita dan Gultom, 2023). Resistensi antibakteri menjadi tantangan utama bagi kesehatan masyarakat global yang utama, terkait dengan perkiraan 4,95 juta kematian pada tahun 2019, secara tidak proporsional di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2024). Multi Drug Resistance atau MDR adalah keadaan bagi suatu bakteri yang resisten terhadap lebih dari 3 antibiotik (Khasanah *et al.*, 2020).

Resistensi terhadap obat, khususnya antibiotik, serta munculnya resistensi antibiotik berganda (multidrug-resistant atau MDR), dapat meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, dan beban biaya kesehatan. Selain itu, pilihan antibiotik untuk terapi menjadi semakin terbatas seiring dengan meningkatnya kasus MDR. Oleh karena itu, diperlukan upaya pencegahan resistensi antibiotik melalui penggunaan antibiotik yang bijak. Permasalahan ini mendorong pencarian obat berbasis bahan alam, mengingat Indonesia memiliki kekayaan sumber daya alam yang melimpah. Dengan demikian, muncul minat untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi senyawa antimikroba dari ekstrak tumbuhan sebagai alternatif dalam pengobatan (Khasanah *et al.*, 2020).

Indonesia memiliki keanekaragaman flora yang sangat tinggi, dengan sekitar 30.000 jenis tumbuhan dunia tumbuh di Indonesia. Dari total tersebut, sekitar 26% telah berhasil dibudidayakan, sementara lebih dari 940 spesies dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai sumber antibiotik alami adalah buah tin (*Ficus carica*), yang berasal dari wilayah Mediterania dan Asia Barat Daya. Tanaman tin adalah salah satu tanaman yang sudah banyak dibudidayakan di Indonesia adalah tanaman tin (*Ficus carica* L.) yang memiliki berbagai efek farmakologi sebagai antioksidan, antipenuaan, anti-inflamasi, anti-virus, dan antibakteri (Nugraha dan Mulyani, 2020). Tanaman tin yang banyak dibudidayakan di Indonesia adalah varietas purple jordan, varietas green jordan dan yellow jordan. Dari ketiga varietas ini, yang diminati oleh banyak orang adalah purple jordan karena rasanya lebih manis, tekstur lebih keras dan berbuah lebih aktif dibandingkan dengan varietas yang lain (Maryam, 2022).

Buah tin (*Ficus carica*) memiliki kandungan senyawa fenolik dalam jumlah yang tinggi, terutama flavonoid yang berpotensi sebagai antibakteri karena dapat

menghambat pertumbuhan bakteri patogen (Gultom *et al.*, 2024). Potensi antibakteri ekstrak buah tin (*Ficus carica*) telah banyak dilaporkan. Berdasarkan penelitian terdahulu, ekstrak buah tin menghasilkan zona hambat ≥ 6 mm terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Hal yang sama juga dijumpai pada *Staphylococcus aureus* dengan ekstrak etanol buah tin menghasilkan zona hambat $0,96 \pm 0,01$ mm (Mulqie *et al.*, 2023). Potensi buah tin (*Ficus carica*) sebagai antibakteri pada beberapa bakteri lain, yaitu pada ekstrak etanol buah tin didapati nilai KHM 2,34 $\mu\text{g/mL}$ terhadap *Escherichia coli*, nilai KHM 32 $\mu\text{g/mL}$ terhadap *K. pneumoniae*, nilai KHM 18,75 $\mu\text{g/mL}$ terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, dan nilai KHM 18,75 $\mu\text{g/mL}$ terhadap *Staphylococcus aureus* (Khoirunnisa *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai potensi buah tin (*Ficus carica* L.) sebagai antibakteri masih terbatas pada uji aktivitas secara *in vitro*, sedangkan informasi mengenai interaksi molekuler senyawa aktif dari buah tin (*Ficus carica* L.) terhadap target protein bakteri spesifik masih sangat minim. Analisis mekanisme interaksi senyawa kandidat dengan targetnya melalui visualisasi dapat dilakukan menggunakan metode molekular docking. Metode molekular docking digunakan untuk menentukan pola interaksi yang paling optimal antara molekul ligan dan reseptor. Saat ini, penelitian berbasis komputasi memegang peran penting dalam berbagai aspek penelitian di bidang biologi dan medis. Salah satu manfaat utama metode ini adalah penerapannya dalam proses penemuan dan pengembangan obat (Widodo *et al.*, 2018).

Berbagai penelitian telah mengkaji aktivitas antibakteri ekstrak buah tin secara *in vitro*, tetapi kajian yang mengeksplorasi interaksi molekuler senyawa aktif buah tin terhadap target protein spesifik bakteri patogen melalui pendekatan *in silico* masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa aktif dari buah tin menggunakan GC-MS, serta mengevaluasi potensi interaksinya dengan target protein bakteri menggunakan molekular docking, sebagai dasar untuk pengembangan agen antibakteri baru.

1.2. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang identifikasi masalah pada penelitian ini diantaranya:

1. Penyakit infeksi bakteri patogen menjadi permasalahan dalam bidang kesehatan yang terus berkembang seiring waktu.
2. Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dosis menyebabkan bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik.

1.3. Ruang Lingkup

Penelitian ini mencakup proses ekstraksi buah tin (*Ficus carica*), identifikasi senyawa metabolit sekundernya menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS), serta analisis interaksi antara ligan dan target melalui metode penambatan molekuler untuk menentukan afinitas pengikatannya.

1.4. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini diantaranya:

1. Bagaimana aktivitas antibakteri ekstrak buah tin (*Ficus carica L.*) terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*?
2. Apa saja senyawa metabolit sekunder buah tin (*Ficus carica L.*) yang berpotensi sebagai antibakteri berdasarkan hasil identifikasi GC-MS?
3. Bagaimana potensi interaksi senyawa aktif buah tin terhadap target protein dari *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli* dengan metode *molecular docking*?

1.5. Batasan Masalah

Terdapat beberapa keterbatasan masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol buah tin (*Ficus carica*).
2. Senyawa metabolit sekunder diidentifikasi menggunakan GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*).

3. Senyawa metabolit sekunder yang dianalisis sebagai ligan adalah senyawa metabolit sekunder yang memiliki potensi sebagai antibakteri.
4. Uji potensi buah tin (*Ficus carica*) sebagai antibakteri dilakukan dengan metode *Molecular docking*.

1.6. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini diantaranya:

1. Mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak buah tin (*Ficus carica L.*) terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*.
2. Mengetahui senyawa metabolit sekunder buah tin (*Ficus carica L.*) yang berpotensi sebagai antibakteri berdasarkan hasil identifikasi GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*).
3. Mengetahui potensi interaksi senyawa aktif buah tin terhadap target protein dari *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli* dengan metode *molecular docking*.

1.7. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini diantaranya:

1. Sebagai Sebagai bahan informasi tentang senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antibakteri buah tin (*Ficus carica*).
2. Meningkatkan penggunaan buah tin (*Ficus carica*) sebagai antibakteri alami untuk menanggulangi masalah resistensi antibiotik.
3. Menjadi sumber acuan dan bahan pengembangan dalam penelitian berikutnya yang sejenis dengan topik pada penelitian ini.