

## BAB I PENDAHULUAN

*Staphylococcus aureus* adalah bakteri Gram positif yang paling sering dijumpai pada kasus-kasus infeksi nosokomial. Infeksi nosokomial merupakan kasus infeksi yang diperoleh pasien selama menerima perawatan di fasilitas-fasilitas kesehatan. Pada jenis kasus infeksi daerah operasi (IDO), *Staphylococcus* merupakan genus bakteri yang paling sering dijumpai dengan persentase kasus sebesar 29,11%, diikuti oleh *Acinetobacter* 21,5%, *Pseudomonas* 18,9%, dan *Enterococcus* 17,7% (Sardi, 2021). Diperkirakan sekitar 50 – 70% jenis kasus infeksi saluran kemih (ISK) terkait kateter juga disebabkan oleh biofilm dari genus *Staphylococcus* (Khatoun *et al.*, 2018).

Biofilm merupakan sebuah matriks polimer ekstraseluler berisi kumpulan mikroba yang terorganisir (Kokare *et al.*, 2009). Diketahui beberapa kelompok mikroba seperti bakteri, khamir, dan juga protista memiliki kemampuan untuk memproduksi biofilm (Liébana *et al.*, 2016). Dalam bentuk biofilmnya, *S. aureus* dapat melekat pada instrumen medis yang nantinya berpotensi untuk menginfeksi pasien (O'Gara, 2007). Diketahui bahwa sel bakteri yang ada di dalam matriks biofilm bersifat lebih resisten terhadap senyawa antibakteri dan juga sistem imun inang (Craft *et al.*, 2019). Peningkatan resistensi ini diduga karena perlindungan fisik yang diberikan oleh matriks biofilm dan juga penurunan laju metabolisme sel bakteri yang ada di dalam matriks (Mah dan O'Toole, 2001; Singh *et al.*, 2010). Proses pembentukan dan regulasi biofilm diatur oleh *quorum sensing*, sebagai bentuk respon terhadap faktor lingkungan (Peiqian *et al.*, 2013; Kirmusaoglu, 2016).

*Quorum sensing* (QS) merupakan mekanisme komunikasi antar sel bakteri untuk melaksanakan aktivitas tertentu secara kolektif. Mekanisme komunikasi ini dimediasi oleh suatu molekul sinyal bernama *autoinducer* (Utari, 2018). Pengikatan *autoinducer* pada reseptornya akan menginduksi ekspresi-ekspresi gen yang bertanggung jawab atas berbagai aktivitas bakteri, seperti produksi biofilm, faktor virulensi, motilitas, sporulasi, hingga konjugasi (Saeki *et al.*, 2020). Pada bakteri Gram positif, tipe QS yang digunakan adalah *Oligopeptide-two-component-type* dengan AIP (*autoinducing peptide*) sebagai *autoinducernya* (Li dan Tian, 2012). Mekanisme QS dapat diganggu dengan beberapa strategi, seperti dengan menghambat produksi molekul

sinyal, inaktivasi molekul sinyal, memblokir reseptor sinyal, ataupun dengan menghambat proses transduksi sinyal (Arciola *et al.*, 2015).

Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) adalah jenis rempah yang sudah lama digunakan sebagai bumbu masakan. Dalam pengobatan tradisional, ketumbar dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengatasi kejang otot, penumpukan gas di perut, hingga mengobati luka (Farooq *et al.*, 2011). Ketumbar dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti antibakteri, antioksidan, antikanker, antidiabetes, hingga antiinflamasi (Msaada *et al.*, 2007; Hamidah *et al.*, 2021; Meilina *et al.*, 2021). Kandungan senyawa aktif utama yang dapat ditemukan di dalam minyak atsiri ketumbar di antaranya adalah *Linalool* dengan persentase sebesar 76,45%, Geranil asetat 5,6%,  $\alpha$ -*Pinene* 4,9%, dan  $\gamma$ -*Terpinene* 2,8% (Hirko *et al.*, 2019). Kandungan senyawa aktif yang ada di dalam minyak atsiri ketumbar dapat bervariasi bergantung pada varietasnya (Farooq *et al.*, 2011).

Aktivitas antibiofilm ketumbar terhadap beberapa jenis bakteri sudah dilaporkan secara *in-vitro*. Sebagai contohnya, pada konsentrasi 50 mg/mL ekstrak ketumbar dilaporkan mampu menurunkan biomassa biofilm *S. aureus* ATCC 25923 hingga 45% *in-vitro* (Mehrishi *et al.*, 2020). Pada konsentrasi 4xMIC (*minimum inhibitory concentration*) minyak atsiri ketumbar diketahui dapat menghambat pembentukan biofilm pada *Campylobacter jejuni* 225421 hingga 85% (Duarte *et al.*, 2016). Minyak atsiri ketumbar dengan konsentrasi 1,6  $\mu$ L/mL juga menunjukkan efek antiadhesi biofilm hingga 72,3% pada sel planktonik *Escherichia coli* (Bazargani dan Rohloff, 2016). Aktivitas antibiofilm minyak atsiri ketumbar diduga ada kaitannya dengan intervensi mekanisme QS pada bakteri. Hingga saat ini, belum ditemukan adanya penelitian terkait kemampuan dari minyak atsiri ketumbar sebagai QS-inhibitor terhadap *S. aureus*. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Penelitian secara *in-silico* dapat menghemat waktu dan meringankan pengeluaran sumber daya dalam upaya pengembangan obat baru. Hal ini dibantu dengan proses skrining senyawa-senyawa potensial menggunakan perangkat lunak (*software*), sebelum diujikan secara *in-vitro* maupun *in-vivo*. Di samping itu, melalui penambatan molekuler (*molecular docking*) mekanisme aksi dari suatu senyawa dapat diprediksi melalui nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan bentuk ikatan (*bond type*) yang

terbentuk terhadap target molekulernya (Bahi *et al.*, 2020). Dalam penelitian ini, penambatan molekuler dilakukan terhadap dua protein target yang berperan dalam proses transduksi sinyal QS *S. aureus*, yaitu AgrC (4BXI) dan AgrA (4G4K) menggunakan perangkat lunak (*software*) AutoDock Vina, lalu dilanjutkan dengan prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif terpilih menggunakan *websserver pkCSM online tool* dan *Protox online tool*.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi minyak atsiri ketumbar sebagai QS-inhibitor dalam pembentukan biofilm *S. aureus*, serta prediksi profil farmakokinetik dan toksisitasnya. Hipotesis dalam penelitian ini adalah minyak atsiri ketumbar memiliki kemampuan sebagai QS-inhibitor dalam proses pembentukan biofilm pada *S. aureus*.

