

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ditengah meningkatnya kebutuhan global akan sumber daya alam untuk kesehatan, Indonesia sebagai negara megabiodiversitas memiliki peran strategis dalam menyediakan sumber bahan baku obat-obatan. Indonesia menempati peringkat kedua sebagai negara keanekaragaman hayati terbesar di dunia, dengan 30.466 spesies tumbuhan berpembuluh, di mana sekitar 5.408 di antaranya telah teridentifikasi sebagai tumbuhan obat (Cahyaningsih *et al.*, 2021; Dewi *et al.*, 2024; Sun *et al.*, 2024). Tumbuhan obat telah lama dimanfaatkan masyarakat Indonesia secara turun-temurun, baik untuk pengobatan tradisional maupun penunjang kesehatan, dan semakin diminati seiring dengan adanya penerapan gaya hidup “*back to nature*” (Adiyasa & Meiyanti, 2021; Agustini *et al.*, 2023). Dalam hal ini, keanekaragaman hayati Indonesia dapat dijadikan sebagai peluang dalam penemuan kandidat obat baru untuk mengatasi tantangan kesehatan global.

Salah satu praktik pemanfaatan tanaman obat secara turun-temurun ditemukan pada masyarakat Kampung Adat Kuta, Desa Karangpaningal, Kecamatan Tambaksari, Kabupaten Ciamis, Provinsi Jawa Barat, yang memanfaatkan bagian batang kapulaga Jawa (*Wurfbainia compacta* (Sol. ex Maton) Skornick. & A.D. Poulsen) melalui praktik penyadapan. Berdasarkan hasil wawancara dengan salah satu pakar budaya Kampung Adat Kuta pada 20 September 2025, diperoleh informasi bahwa proses penyadapan dilakukan dengan cara memotong bagian batang kapulaga, kemudian menutup lubang potongan tersebut menggunakan botol penampung dan dibiarkan terpasang selama semalam hingga cairan hasil sadapan menetes dan tertampung di dalam botol. Air sadapan tersebut diminum langsung tanpa melalui proses pengolahan tambahan dan dipercaya dapat meredakan batuk serta memberikan sensasi menyegarkan bagi tubuh, dengan rasa sedikit hangat seperti aroma khas kapulaga. Penggunaan empiris air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) oleh masyarakat mengindikasikan adanya potensi aktivitas biologis yang bekerja pada sistem fisiologis tubuh, terutama saluran pernafasan.

Kapulaga Jawa (*W. compacta*) termasuk ke dalam family Zingiberaceae, dikenal sebagai rempah atau bumbu dapur yang telah lama digunakan sebagai obat tradisional dan memiliki aktivitas farmakologis (Arista & Nurcholis, 2024; Ningsih *et al.*, 2023; Nurcholis *et al.*, 2021). Kapulaga Jawa (*W. compacta*) banyak dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit seperti bronkitis, batuk, radang, rematik, mual, dan muntah karena mengandung berbagai senyawa aktif yang tersebar hampir di seluruh bagian tanaman (Ningsih *et al.*, 2023). Daun, rimpang, dan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) diketahui kaya akan flavonoid yang berpotensi sebagai sumber antioksidan alami yang kuat (Arista *et al.*, 2023; Arista & Nurcholis, 2024; Dinata *et al.*, 2021). Di antara bagian-bagian tersebut, biji kapulaga Jawa (*W. compacta*) merupakan bagian yang paling banyak diteliti karena kandungan minyak atsirinya yang melimpah.

Minyak atsiri kapulaga Jawa (*W. compacta*) mengandung senyawa seperti flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan tanin yang berperan dalam aktivitas biologis seperti antioksidan dan antiinflamasi (Dang *et al.*, 2020; Nurcholis *et al.*, 2021, 2022). Aktivitas antibakterinya juga telah dibuktikan oleh Darsih *et al.* (2023) yang melaporkan bahwa minyak atsiri biji kapulaga Jawa (*W. compacta*) memiliki efek bakterisidal terhadap bakteri gram positif (*Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus*) dan gram negatif (*Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Patra *et al.* (2020) melaporkan bahwa beberapa senyawa turunan kapulaga menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap protein target *Mycobacterium tuberculosis* melalui pendekatan *molecular docking*. Dengan adanya bukti bahwa tanaman Kapulaga Jawa (*W. compacta*) memiliki sifat antibakteri, maka air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) yang secara empiris digunakan masyarakat untuk meredakan batuk, menjadi bagian yang penting untuk dikaji secara ilmiah.

Batuk merupakan salah satu respon tubuh terhadap iritasi maupun infeksi pada saluran pernafasan (Walujo *et al.*, 2023). Di antara berbagai infeksi saluran pernafasan yang disebabkan oleh bakteri patogen, salah satu yang memiliki dampak besar secara global adalah tuberkulosis (TB), infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (Macêdo *et al.*, 2022; Singh &

Chibale, 2021). TB ditandai oleh pertumbuhan bakteri *M. tuberculosis* secara bertahap dan kerusakan jaringan paru akibat peradangan, sehingga menyebabkan gejala kronis seperti batuk berkepanjangan dan gangguan pernapasan (Putra *et al.*, 2024). Penyakit ini biasanya terjadi pada individu dengan sistem kekebalan tubuh lemah, seperti penderita gizi buruk, gangguan sistem imun, diabetes mellitus atau HIV/AIDS (Trajman *et al.*, 2025). Sebagian besar kasus TB menyerang paru-paru dan menular melalui inhalasi *droplet* yang keluar saat penderita batuk maupun bersin, namun juga dapat memengaruhi organ tubuh lain seperti kelenjar getah bening, ginjal, otak, tulang belakang, dan kulit melalui penyebaran bakteri di aliran darah atau sistem limfatik (Aprilia<sup>1</sup> *et al.*, 2024; Fahdhienie *et al.*, 2024; Mohammadnabi *et al.*, 2024). Selain faktor biologis, penyebaran TB juga dipengaruhi oleh aspek sosial-ekonomi, perilaku, dan lingkungan yang dapat memperburuk transmisi penyakit, sehingga menjadikan TB sebagai permasalahan kesehatan yang multidimensional.

Menurut WHO (2024), lebih dari 8 juta orang menderita TB setiap tahunnya dan jumlahnya terus meningkat sejak tahun 2021. Jumlah kasus baru yang dilaporkan pada tahun 2023 mencapai 8,2 juta orang. Angka ini menunjukkan peningkatan dari 7,5 juta pada tahun 2022, 6,4 juta pada tahun 2021 dan jauh lebih tinggi dibanding 5,8 juta pada tahun 2020. Indonesia tercatat sebagai kontributor besar TB global, dengan 10 % dari total kasus dunia, menempatkan negara ini di urutan ke dua setelah India. Pada tahun 2023, diperkirakan terdapat sekitar 1.090.000 kasus TB di Indonesia atau 387 per 100.000 penduduk, meningkat sebesar 3% dari tahun 2022 dengan kematian karena TB diperkirakan sebesar 125.000 atau 44 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2023). Data tersebut menunjukkan bahwa TB masih menjadi permasalahan kesehatan serius di Indonesia.

Perkembangan kasus TB semakin kompleks seiring dengan munculnya resistensi terhadap obat. TB yang resisten terhadap obat diperkirakan menyebabkan 13% dari semua kematian akibat resistensi antimikroba di seluruh dunia (Farhat *et al.*, 2024). Angka tersebut tidak terlepas dari munculnya berbagai bentuk resistensi pada *M. tuberculosis*, termasuk resistensi terhadap isoniazid (INH) atau rifampisin

yang merupakan obat utama pengobatan TB karena memiliki kemampuan membunuh bakteri secara efektif di tahap awal (Dean *et al.*, 2020; Jhun & Koh, 2020). Munculnya resistensi terhadap kedua obat ini menyebabkan terjadinya *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB), yaitu kondisi ketika bakteri *M. tuberculosis* tidak lagi dapat ditangani dengan INH maupun rifampisin (Chin *et al.*, 2024; Jang & Chung, 2020).

Tingginya angka kejadian TB yang resisten terhadap obat dari tahun ke tahun menunjukkan bahwa penyakit ini memerlukan perhatian serius dalam pencarian kandidat terapi yang lebih efektif. Laporan WHO (2024) mencatat lebih dari 410.000 kasus mengalami MDR-TB baru setiap tahunnya di seluruh dunia. Di Indonesia, estimasi jumlah kasus MDR/RR-TB pada tahun 2023 mencapai 30.000 kasus, dengan jumlah penemuan kasus sebesar 12.482 atau sekitar 40% dari total estimasi (Kemenkes RI, 2023). Banyaknya kasus TB semakin memperburuk eradikasi TB (Nofianti *et al.*, 2024). Oleh karena itu, diperlukan pencarian kandidat terapi baru yang lebih aman, salah satunya dengan memanfaatkan tanaman obat yang telah digunakan secara empiris namun belum diteliti secara ilmiah, seperti air sadapan batang Kapulaga Jawa (*W. compacta*). Tanaman obat menjadi salah satu sumber potensial karena umumnya memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan senyawa sintetik dan telah digunakan secara tradisional dalam waktu yang lama (Safiah *et al.*, 2024).

Kemajuan teknologi komputasi dalam bidang biologi molekuler telah mendorong berkembangnya pendekatan *in silico* sebagai metode awal untuk mengidentifikasi potensi farmakologis suatu senyawa. Pendekatan ini dapat membantu mengurangi masalah skala, waktu dan biaya yang dibutuhkan oleh pendekatan eksperimental seperti *in vitro* atau *in vivo* (Shaker *et al.*, 2021). Dalam penelitian ini, pendekatan *in silico* dengan metode *molecular docking* digunakan untuk mengeksplorasi potensi senyawa aktif dari air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) sebagai kandidat antituberkulosis. *Molecular docking* merupakan prosedur komputasional yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa aktif (ligan) dengan protein target (reseptor) secara efisien (Frimayanti, Lukman, *et al.*, 2021). Enzim InhA (*enoyl-acyl carrier protein reductase*)

digunakan dalam penelitian ini karena berperan sebagai enzim kunci dalam jalur biosintesis asam mikolat yang berperan penting dalam pembentukan dinding sel *M. tuberculosis*, sehingga penghambatan enzim ini menjadi strategi penting dalam pengembangan kandidat obat baru (Sabbah *et al.*, 2020; Teneva *et al.*, 2023).

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara *in silico* senyawa aktif air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) sebagai kandidat antituberkulosis melalui metode *molecular docking* dengan protein target InhA. Selain itu, analisis fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas juga dilakukan untuk mengevaluasi kelayakan senyawa sebagai kandidat obat. Hasil penelitian ini dapat memberikan dasar ilmiah bagi penelitian lanjutan seperti *in vitro* maupun *in vivo* serta menjadi dasar penyusunan suplemen bahan ajar dalam bentuk *booklet* pada mata kuliah bioinformatika, sehingga mampu mengintegrasikan kajian potensi tanaman lokal dengan pembelajaran biologi berbasis bioinformatika di perguruan tinggi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang dikaji pada penelitian ini yaitu: “Bagaimana hasil analisis *in silico* senyawa aktif air sadapan batang kapulaga Jawa (*Wurfbainia compacta* (Sol. ex Maton) Skornick. & A.D. Poulsen) sebagai kandidat antituberkulosis?”

## 1.3 Definisi Operasional

Guna menghindari kesalahpahaman terhadap istilah – istilah yang digunakan dalam penelitian ini, maka peneliti kemukakan beberapa definisi operasional sebagai berikut:

### 1.3.1 Kandidat antituberkulosis

Kandidat antituberkulosis merujuk pada suatu senyawa yang berpotensi menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), bakteri penyebab penyakit tuberkulosis. Dalam penelitian ini, aktivitas antituberkulosis didefinisikan sebagai kemampuan senyawa aktif dari air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) untuk berinteraksi dengan enzim *enoyl-acyl carrier protein reductase* yang merupakan enzim kunci dalam jalur biosintesis asam lemak tipe II pada *M. tuberculosis* yang berperan dalam pembentukan asam mikolat, komponen

utama penyusun dinding sel *M. tuberculosis*. Obat lini pertama, isoniazid (INH) bekerja dengan menghambat InhA setelah diaktifkan oleh enzim *katalase-peroksidase* (KatG), namun mutasi pada enzim KatG yang juga merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya resistensi membuat INH tidak aktif dan tidak efektif dalam menghambat enzim InhA. Oleh karena itu, InhA menjadi target penting dalam penemuan obat baru karena penghambatan langsung terhadap enzim ini dapat mengganggu pembentukan dinding sel dan melemahkan *M. tuberculosis*.

### 1.3.2 Senyawa aktif air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*)

Senyawa aktif air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) merupakan senyawa alami yang berpotensi memiliki aktivitas farmakologis terhadap organisme hidup. Air sadapan ini merupakan cairan alami yang keluar dari bagian batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) yang diperoleh dengan cara memotong bagian batang, kemudian ditutup menggunakan botol penampung sampai cairan keluar selama  $\pm 24$  jam. Secara ilmiah, kapulaga Jawa (*W. compacta*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan fenolik yang memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi. Dalam penelitian ini, identifikasi senyawa aktif dilakukan dengan mengacu pada data primer hasil analisis *Gas Chromatography–Mass Spectrometry* (GC–MS) terhadap air sadapan batang Kapulaga Jawa (*W. compacta*) yang telah dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Berdasarkan hasil analisis tersebut, terdeteksi sekitar 17 senyawa aktif yang kemudian dilakukan *screening* untuk menentukan senyawa aktif yang berpotensi dijadikan sebagai ligan uji. Dari hasil *screening* tersebut, diperoleh 9 senyawa aktif yang akan digunakan sebagai ligan uji dalam analisis *in silico* terhadap protein target (enzim InhA) untuk mengetahui potensinya sebagai kandidat antituberkulosis, yaitu 10-Octadecenoic acid, methyl ester; Hexadecanoic acid, methyl ester; Hexadecanoic acid, ethyl ester; Estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol; Ethyl iso-allocholate; 8,14-Seco-3,19-epoxyandrostane-8,14-dione, 17-acetoxy-3 $\beta$ -methoxy-4,4-dimethyl, Cyclopropanedodecanoic acid, 2-octyl-, methyl ester; [1,1'-Bicyclopropyl]-2-octanoic acid, 2'-hexyl-, methyl ester; dan tert-Hexadecanethiol.

### 1.3.3 Analisis *In silico*

Analisis *in silico* merupakan pendekatan komputasional yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa aktif (ligan) dengan protein target (reseptor) untuk mengetahui potensi aktivitas biologis suatu senyawa. Protein target adalah protein spesifik yang ada di dalam tubuh dan menjadi sasaran obat, sedangkan ligan adalah senyawa yang akan berikatan dengan protein target, dimana ligan tersebut mengacu pada senyawa aktif yang teridentifikasi berdasarkan hasil GC-MS dalam air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) dengan senyawa pembanding isoniazid. Dalam penelitian ini analisis akan dilakukan dengan metode *molecular docking* untuk mengetahui afinitas dan stabilitas ikatan ligan dengan residu aktif enzim InhA (PDB ID: 4TRN). Tahapan analisis meliputi *molecular docking*, fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas dengan menggunakan *webserver* PubChem, UniProt, RSCB PDB, *SAVES*, *Swiss-ADME*, *pkCSM-Pharmacokinetics*, *Protox 3.0* serta aplikasi berupa Chemoffice, USCF Chimera, Pymol, Pyrx dan BIOVIA Discovery Studio. Indikator hasil analisis *in silico* dengan metode *molecular docking* mencakup nilai energi bebas pengikatan (*binding affinity*/ $\Delta G_{\text{bind}}$ ), *Root Mean Square Deviation* (RMSD), serta interaksi ligan dengan residu aktif enzim InhA. Hasil tersebut juga diperkuat dengan analisis fisikokimia (berat molekul (MW), nilai *logP*, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen), farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi), serta toksisitas (*median lethal dose* (LD<sub>50</sub>), kelas toksisitas, hepatotoksitas, nefrotoksitas, kardiotoxsisitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, imunotoksitas dan sitotoksitas) untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat antituberkulosis.

### 1.3.4 Suplemen Bahan Ajar Biologi

Suplemen bahan ajar biologi adalah materi tambahan yang dapat digunakan untuk memperkaya pembelajaran biologi. Hasil analisis *in silico* senyawa aktif air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) sebagai kandidat antituberkulosis akan dikembangkan menjadi suplemen bahan ajar dalam bentuk *booklet* yang berisi tentang deskripsi tanaman kapulaga Jawa (*W. compacta*), morfologi tanaman kapulaga, senyawa-senyawa potensial dari air sadapan batang kapulaga Jawa (*W.*

*compacta*), tuberkulosis dan hasil dari analisis *in silico* pada senyawa aktif air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) sebagai kandidat antituberkulosis. Suplemen bahan ajar ini diharapkan dapat memperkaya sumber literatur dalam mata kuliah bioinformatika di perguruan tinggi.

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disampaikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendeskripsikan hasil analisis *in silico* senyawa aktif air sadapan batang kapulaga Jawa (*Wurfbainia compacta* (Sol. ex Maton) Skornick. & A.D. Poulsen) sebagai kandidat antituberkulosis.

#### **1.5 Kegunaan Penelitian**

##### **1.5.1 Kegunaan Teoritis**

Penelitian ini diharapkan mampu menambah referensi ilmiah mengenai potensi senyawa aktif dari air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) sebagai kandidat antituberkulosis, sehingga dapat memperkaya kajian di bidang bioinformatika dan diharapkan mahasiswa dapat memahami keterkaitan antara potensi tumbuhan lokal dengan penerapannya dalam penyelesaian masalah kesehatan.

##### **1.5.2 Kegunaan Praktis**

- a. Bagi peneliti, diharapkan penelitian ini dapat menjadi acuan atau referensi untuk kajian lebih lanjut mengenai pemanfaatan kapulaga Jawa (*W. compacta*), khususnya air sadapannya, sebagai alternatif obat dalam pengembangan kandidat antituberkulosis berbasis bahan alam, serta membuka peluang penelitian lanjutan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.
- b. Bagi masyarakat, penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai potensi air sadapan batang kapulaga Jawa (*W. compacta*) sebagai alternatif obat herbal, yang telah terbukti secara ilmiah.
- c. Bagi pendidikan, penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai suplemen bahan ajar yang disajikan dalam bentuk *booklet* agar dapat memperkaya materi pembelajaran pada mata kuliah bioinformatika di perguruan tinggi.