

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik endokrin yang terdiri dari diabetes tipe I dan tipe II. Diabetes mellitus tipe I disebabkan karena kurangnya atau tidak adanya produksi insulin karena sistem kekebalan tubuh menyerang dan menghancurkan sel-sel beta di pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin, sedangkan pada diabetes mellitus tipe II disebabkan karena fungsi insulin yang cacat karena tubuh mengembangkan resistensi terhadap insulin atau sel-sel beta pancreas tidak menghasilkan cukup insulin untuk mengatasi resistensi ini (Packer *et al.*, 2018).

Penderita diabetes tipe I dan tipe II rentan mengalami luka yang sulit disembuhkan. Umumnya luka ini disebut sebagai luka diabetes. Luka diabetes terjadi karena penyakit diabetes dapat merusak saraf diseluruh tubuh sehingga penderita tidak memiliki kemampuan merasakan nyeri, luka, atau tekanan pada area tertentu sehingga menyebabkan penundaan dalam perawatan dan memperburuk kondisi. Penderita diabetes juga mengalami gangguan sirkulasi darah sehingga ketika mengalami luka, penyembuhan menjadi lambat akibat oksigen dan nutrisi yang diperlukan dalam perbaikan jaringan tidak mencapai area luka (Deng *et al.*, 2023).

Luka diabetes juga dapat mengalami komplikasi. Komplikasi ini dapat terjadi karena penderita diabetes mengalami hiperglikemia atau peningkatan glukosa dalam darah. Menurut penelitian Ledesma *et al.* (2018) rata-rata kadar glukosa darah pasien luka diabetes berkisar antara 145-179 mg/dL setelah puasa selama 2 jam. Tingginya kadar gula darah pada pasien penderita luka diabetes menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan bakteri penyebab infeksi (Siddiqui & Bernstein., 2010). Bakteri yang ditemukan pada luka diabetes dapat terdiri dari bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Bakteri yang ditemukan pada luka diabetes dengan persentase yang tinggi diantaranya *Staphylococcus aureus*,

Staphylococcus epidermidis, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Nageen., 2016; Alavi & Khosravi., 2018; Saseedharan *et al.*, 2018; Shareef *et al.*, 2018).

Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Pseudomonas aeruginosa* adalah beberapa jenis bakteri yang dapat ditemukan di kulit manusia, termasuk di sekitar luka baik pada individu dengan luka normal maupun luka yang terkait dengan diabetes. Namun, ada beberapa perbedaan yang penting dalam kemampuan bakteri ini untuk berkembang biak dan berpotensi menyebabkan infeksi pada luka di kulit normal dan luka yang terkait dengan diabetes. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Pseudomonas aeruginosa* pada luka normal mungkin dapat tumbuh tetapi tidak selalu menyebabkan infeksi. Organisme ini dapat menjadi patogen jika kondisi lingkungan di luka mendukung pertumbuhannya. Pada luka diabetes, risiko infeksi dapat meningkat karena sistem kekebalan tubuh yang melemah dan menjadi lebih serius dan sulit diobati karena luka tersebut seringkali memiliki peningkatan kadar gula darah yang mendukung pertumbuhan bakteri ini (Nagendra *et al.*, 2022).

Beberapa bakteri yang tumbuh dalam luka diabetes ini telah mengembangkan resistensi terhadap antibiotik. Karakteristik dari bakteri yang tumbuh pada luka diabetes yaitu bakteri yang mampu membentuk biofilm. Dimana biofilm ini merupakan struktur koloni bakteri yang dikelilingi oleh lapisan matriks ekstraseluler sehingga memberikan perlindungan kepada bakteri dari sistem kekebalan tubuh. Bakteri-bakteri yang tumbuh pada luka diabetes juga memiliki faktor adhesi yang membuat bakteri memungkinkan melekat pada jaringan (Pouget *et al.*, 2020). Bakteri-bakteri ini juga memiliki kemampuan untuk berkembang biak dalam kondisi anaerobik mengingat penderita diabetes yang mengalami gangguan sirkulasi darah sehingga luka diabetes memiliki kadar oksigen yang rendah (Percival *et al.*, 2018).

Pertumbuhan bakteri dapat dicegah dengan inhibisi sintesis dinding sel. Target inhibisi sintesis dinding sel bakteri yaitu *Penicillin Binding Protein* (PBP). PBP adalah enzim yang ada dalam dinding sel bakteri yang memainkan peran penting dalam sintesis dan pemeliharaan struktur dinding sel. Inhibitor yang

menargetkan PBP mengganggu kemampuan enzim-enzim ini untuk menghubungkan silang rantai peptidoglikan, yang merupakan komponen penting dari dinding sel bakteri. Tanpa penghubungan silang yang tepat, dinding sel menjadi tidak stabil secara struktural, membuat bakteri lebih rentan terhadap tekanan osmotik dan menyebabkan pecahnya sel (Cho *et al.*, 2014).

Antibiotik yang menargetkan PBP merupakan kelompok beta laktam seperti amoxicillin, penisilin, dan sefalosporin. Akan tetapi, bakteri dapat mengembangkan resistensi terhadap antibiotik yang telah digunakan berulang kali. Ini berarti antibiotik yang pernah efektif dalam mengatasi infeksi bakteri menjadi kurang atau tidak efektif lagi. Hal ini mendorong penelitian senyawa antibakteri baru untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik dan untuk mengatasi infeksi yang semakin sulit diobati (Ventola., 2015).

Mikroalga dapat menjadi sumber senyawa aktif yang dapat berpotensi sebagai antibakteri, salah satunya adalah *Spirulina platensis*. *Spirulina platensis* mengandung fenolik yang dapat berperan sebagai agen antibakteri. Fenolik dipilih karena memiliki target spesifik dalam menghambat pertumbuhan bakteri dan kemungkinan resistensi yang rendah (Aldulaimi., 2017). *Spirulina platensis* dipilih karena mengandung fenolik yang besar, pada penelitian sebelumnya diperoleh 997 mg/100 gram (El-Moataaz *et al.*, 2019).

Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian mengenai aktivitas antibakteri dari senyawa aktif *Spirulina platensis* melalui studi *in vitro* dan *in silico molecular docking* dengan target PBP. Studi *in vitro* dilakukan dengan uji antibakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Adapun studi *in silico molecular docking* ini merupakan pemodelan struktur kompleks secara komputasi melalui dua atau lebih interaksi molekuler (Ruyck *et al.*, 2016). Pengujian antibakteri ditentukan melalui uji *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) dan *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC) sedangkan mekanisme molekuler aktivitas antibakteri dengan target PBP dari senyawa aktif *Spirulina platensis* ditentukan melalui studi *in silico* untuk memperoleh visualisasi interaksi molekul antara senyawa ligan dengan enzim PBP.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana evaluasi aktivitas antibakteri ekstrak fenolik *Spirulina platensis* sebagai kandidat sediaan salep luka diabetes?”. Rumusan masalah umum tersebut dapat diperinci menjadi pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik ekstrak fenolik *Spirulina platensis*?
2. Bagaimana aktivitas antibakteri ekstrak fenolik *Spirulina platensis* secara *in vitro*?
3. Bagaimana afinitas pengikatan, interaksi molekuler, jenis inhibisi dan sisi pengikatan dari senyawa fenolik *Spirulina platensis* dengan enzim *Penicillin binding Protein* (PBP) berdasarkan studi molekuler *docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian secara umum adalah untuk menganalisis evaluasi aktivitas antibakteri ekstrak fenolik *Spirulina platensis* sebagai kandidat sediaan salep luka diabetes berdasarkan studi secara *in silico* dan *in vitro*. Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis karakteristik ekstrak fenolik *Spirulina platensis*.
2. Menganalisis aktivitas antibakteri ekstrak fenolik *Spirulina platensis* secara *in vitro*.
3. Menganalisis afinitas pengikatan, interaksi molekuler, jenis inhibisi dan sisi pengikatan dari senyawa fenolik *Spirulina platensis* dengan enzim *Penicillin binding Protein* (PBP) berdasarkan studi molekuler *docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai aktivitas antibakteri ekstrak fenolik *Spirulina platensis* sebagai kandidat sediaan salep luka diabetes dan menjadi alternatif lain dalam pengobatan pada pasien luka diabetes.

1.5 Struktur Skripsi

Skripsi ini terdiri dari lima bab utama. Bab I memuat pendahuluan yang tersusun atas latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi skripsi. Bab II merupakan kajian pustaka yang

mengemukakan teori dan informasi yang berkaitan dengan penelitian seperti mengenai luka diabetes, bakteri pada luka diabetes, *Penicillin binding Protein* (PBP), *Spirulina platensis*, fenolik, dan *molecular docking*. Bab III berisi tentang metode penelitian yang memuat waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur kerja penelitian. Bab IV yaitu temuan dan pembahasan, yang memaparkan dan menjelaskan hasil penelitian berupa informasi studi *in vitro* mengenai karakteristik senyawa fenolik pada ekstrak *Spirulina platensis* dan aktivitas antibakteri ekstrak fenolik *Spirulina platensis* serta studi *in silico* meliputi validasi *molecular docking*, interaksi molekuler dan afinitas pengikatan fenolik dengan enzim PBP. Bab V memuat kesimpulan yang mencakup rangkuman temuan penelitian yang menjawab rumusan masalah penelitian dan saran peneliti untuk penelitian selanjutnya.