

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Legionnaires' disease merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif *Legionella pneumophila*. Bakteri *Legionella pneumophila* berasal dari famili *Legionellaceae*. Penyakit ini pertama kali terdeteksi di Philadelphia, Amerika Serikat pada tahun 1976 dengan jumlah kasus 182 dan kematian 29 orang serta merupakan wabah pertama yang melanda dunia (Illiadi *et al.*, 2022). Di Indonesia kasus ini terjadi pada sejumlah tempat antara lain di Bali tahun 1996, di Tangerang tahun 1999 dan di sejumlah kota lainnya (Moehario *et al.*, 2019). Bakteri *Legionella* dapat berpotensi fatal yang dapat menyerang siapa saja, terutama mereka yang rentan akibat usia, imunosupresi, dan faktor resiko lainnya, seperti merokok yang menyerang pada organ paru-paru manusia (Cunha *et al.*, 2016).

Legionnaires' disease dapat ditularkan pada manusia melalui aerosol di udara atau karena meminum air yang mengandung bakteri *Legionella*. Penularan dapat pula terjadi melalui aspirasi air yang terkontaminasi, inokulasi langsung melalui peralatan terapi pernafasan dan pengompresan luka dengan air yang terkontaminasi (Moehario *et al.*, 2019). Air adalah tempat alami utama untuk *Legionella*, dan patogen ini telah ditemukan di berbagai lingkungan perairan alami maupun buatan seperti menara pendingin atau sistem udara di gedung-gedung termasuk rumah sakit. Penyebab pneumonia parah dan infeksi sistemik oleh bakteri *Legionella* disebut dengan istilah *Legionnaires' disease*. Dari tahun ke tahun angka prevalensi *Legionellosis* atau *Legionnaires' disease* telah meningkat drastis. Hal tersebut mungkin mengindikasikan kesadaran dan pelaporan yang lebih baik tentang penyakit ini (Cunha *et al.*, 2016).

Obat yang sering digunakan dalam pengobatan *Legionnaires' disease* ini adalah antibiotik. Terapi pertama yang dapat dianjurkan untuk *Legionnaires' disease* adalah levofloxacin dan azithromycin. Rekomendasi dari *British Thoracic Society*, pemberian levofloxacin setiap 24 jam (500 mg IV/hari) ditujukan pada *Legionnaires' disease* ringan. Untuk pasien dengan *Legionnaires' disease* berat, diberikan dengan kombinasi levofloxacin (500 mg IV/hari) atau golongan *fluoroquinolone* yang lain ditambah dengan (500 mg IV/hari) azithromycin (Gattuso *et al.*, 2022). Penggunaan antibiotik juga memiliki kelemahan yaitu terjadinya resistensi yang dapat menurunkan khasiat obat atau bahkan membuat obat tersebut tidak memiliki efek terapeutik lagi. Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan target-target baru untuk antibiotik.

Bakteri *Legionella pneumophila* menginfeksi sel makrofag alveolus manusia dengan *macrophage infectivity potentiator* (MIP) pada bakteri *Legionella pneumophila* sebagai salah satu faktor virulensi. MIP termasuk golongan *peptidyl-prolyl cis/trans isomerases* (PPIase) yang merupakan lipoprotein homodimerik (Rasch *et al.*, 2015). MIP akan berikatan dengan kolagen IV di dalam matriks ekstraseluler yang akan saling mengubah ikatan *cis prolyl* yang tidak sensitif secara proteolitik dalam protein kolagen menjadi ikatan *trans prolyl* yang sensitif secara proteolitik, lalu MIP dan protease akan mendegradasi matriks ekstraseluler yang dapat memberikan akses bagi bakteri ke makrofag sel inang sehingga menyebabkan infeksi.

Rapamycin adalah senyawa cincin makrolida yang awalnya ditemukan sebagai antibiotik yang diproduksi oleh bakteri *Streptomyces hygroscopicus* yang pertama kali ditemukan di pulau Easter. *Rapamycin* memiliki aktivitas immunosupresan pada manusia terutama digunakan dalam transplantasi ginjal sebagai agen anti proliferasi (Liu *et al.*, 2019). *Rapamycin* memiliki aktivitas penghambatan *Legionella pneumophila*

dengan konsentrasi minimum yaitu 40 μM (Rasch *et al.*, 2015). Simulasi ini dapat dikombinasikan dengan perhitungan energi bebas untuk melihat adanya pembentukan kompleks antara protein dan ligan. Perhitungan perubahan energi bebas bertujuan untuk mengetahui afinitas, kestabilan, kespontanan dan interaksi antara ligan dan protein target.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi antara protein-ligan dengan menggunakan target penghambatan *Legionella pneumophila* pada kompleks MIP-*rapamycin* dengan melakukan simulasi dinamika molekul yang diawali dengan simulasi awal *umbrella sampling*. Sebelum melakukan simulasi lanjutan *umbrella sampling*, simulasi pendahuluan diharapkan memberikan wawasan untuk mengetahui interaksi protein-ligan yang mengacu pada struktur awal protein selama simulasi dengan metode *fast pulling ligand* (FPL). *Umbrella sampling* adalah suatu metode pengambilan sampel di sepanjang koordinat reaksi yang dipilih, lalu diikuti dengan perhitungan potensial gaya rata-rata (Kästner *et al.*, 2011).

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein MIP-*rapamycin* pada interval COM 0,05 nm?
2. Berapakah perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein MIP-*rapamycin* pada interval COM 0,10 nm?
3. Berapakah perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein MIP-*rapamycin* pada interval COM 0,15 nm?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menghitung perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein MIP-*rapamycin* pada interval COM 0,05 nm.
2. Menghitung perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein MIP-*rapamycin* pada interval COM 0,10 nm.
3. Menghitung perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein MIP-*rapamycin* pada interval COM 0,15 nm.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi molekul, pengembangan obat baru, dan efisiensi penelitian, sehingga dapat mempengaruhi perubahan energi bebas pengikatan protein MIP dengan ligan *rapamycin*.