

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Candida albicans merupakan salah satu spesies mikrobiota manusia yang paling umum ditemukan. Namun, ketika terjadi gangguan pada sistem imun inang, mikroorganisme ini dapat bertransformasi menjadi patogen penyebab penyakit. Kondisi tersebut memicu pertumbuhan berlebih dari *C. albicans*, sehingga menjadikannya mikroba patogen oportunistik (Macias Pas *et al.*, 2023). Infeksi yang ditimbulkan oleh *C. albicans* dikenal sebagai kandidiasis, yaitu penyakit yang dapat menyerang berbagai bagian tubuh, termasuk organ dalam, saluran mukosa mulut dan lidah, area genital, kuku, dan kulit. Berdasarkan lokasi dan tingkat keparahannya, kandidiasis dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, antara lain kandidiasis oral, kandidiasis urogenital atau vulvovaginal, kandidiasis invasif, kandidiasis sistemik, kandidiasis kulit dan kuku, serta kandidemia (Arafah *et al.*, 2023).

Secara global, *C. albicans* masih menyumbang sekitar 40–60% kasus kandidiasis dan kandidemia, dengan variasi regional: lebih dari 50% di Eropa Utara dan Tengah, tetapi di bawah 50% di Amerika Latin, Asia, dan beberapa bagian Eropa Selatan (Bays *et al.*, 2024). Sedangkan di Indonesia sendiri, *C. albicans* menjadi penyebab kandidiasis sekitar 80-95% dari total kasus, dimana sekitar 20-25% kasus adalah kandidiasis oral (Hartina *et al.*, 2023). Pengobatan kandidiasis akibat *C. albicans* umumnya dilakukan dengan menggunakan

antifungal golongan azole dan *echinocandin* (Arafah *et al.*, 2023). Salah satunya adalah fluconazol yang merupakan salah satu golongan obat antifungal azole, yang efektif melawan *C. albicans* (Berkow & Lockhart, 2017). Walaupun, memiliki efektivitas yang tinggi, penggunaan antifungal yang berkepanjangan dapat memicu terjadinya resistensi (Gong *et al.*, 2019). Kondisi ini menjadi permasalahan serius dalam dunia medis, karena dapat menghambat efektivitas terapi dan memperumit penanganan infeksi di masa mendatang (Arafah *et al.*, 2023). Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk menemukan kandidat obat antifungal baru dengan mekanisme kerja yang berbeda, guna mengatasi dan mencegah munculnya resistensi terhadap obat yang telah ada.

Liken atau dikenal sebagai lumut kerak merupakan organisme asosiasi dari interaksi fungi, dengan alga atau sianobakteria atau dapat juga keduanya. Walaupun, liken memiliki morfologi yang mirip dengan lumut, alga, dan jamur, liken merupakan organisme yang terpisah dari tumbuhan dan jamur. Liken terdiri dari mikobion (fungi) dan fotobion (alga atau sianobakteria) yang membentuk interaksi asosiasi, dimana tidak membentuk organ yang berbeda (Lucking *et al.*, 2021). Organisme ini hidup hampir di semua ekosistem,, mulai dari hutan hujan tropis, lingkungan kutub, zona pasang surut, lingkungan suhu rendah, hingga kadar air rendah (Spribille *et al.*, 2022). Bentuk simbiosis mikobion dan fotobion membuat liken mampu memproduksi berbagai metabolit sekunder yang beragam dan unik. Sejauh ini, kurang lebih sebanyak 800 senyawa metabolit sekunder liken telah dilaporkan, dimana memiliki

berbagai aktivitas biologis berbeda termasuk antimikroba dan antifungal (Moreira *et al.*, 2015)

Protein NADPH-Sitokrom P450 reduktase (CPR) merupakan salah satu enzim yang memasok elektron dari NADPH ke enzim sitokrom P450, yang berperan dalam biosintesis sterol. Pada *C. albicans*, protein ini penting dalam pembangunan dan menjaga integritas dinding sel, sehingga apabila terganggu maka enzim sitokrom P450 tidak berfungsi, yang pada akhirnya menghambat jalur metabolisme sterol dan melemahkan struktur dinding sel (Ebrecht *et al.*, 2019). Sementara itu, protein NADPH–Metilglioksal reduktase (MGR) berperan dalam proses detoksifikasi senyawa toksik metilglioksal yang dihasilkan selama metabolisme seluler, sehingga menjaga kestabilan redoks dan memungkinkan pertumbuhan sel jamur berlangsung secara optimal (Nguyen *et al.*, 2019). Inhibisi terhadap enzim ini dapat menyebabkan akumulasi metilglioksal, yang meningkatkan stres oksidatif dan pada akhirnya menginduksi kematian sel jamur (Kang *et al.*, 2020). Dengan demikian, baik protein CPR maupun MGR berpotensi menjadi target kandidat obat antifungal baru, karena keduanya memiliki mekanisme kerja yang berbeda dari obat antifungal konvensional seperti golongan azole.

Pendekatan *in silico* dalam penemuan obat kini semakin banyak digunakan oleh para peneliti karena dinilai lebih efisien, rasional, dan hemat biaya dibandingkan metode eksperimental konvensional (Brogi *et al.*, 2020). Metode ini memanfaatkan komputasi untuk memprediksi interaksi antara senyawa calon obat (ligan) dan protein target (reseptor), melalui tahapan seperti

skrining, penambatan molekuler, serta analisis ADME (*Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion*) dan toksisitas. Salah satu metode yang digunakan adalah penambatan molekuler, yang mampu mengevaluasi afinitas ikatan ligan–reseptor secara akurat dan efisien. (Raval *et al.*, 2022). Pendekatan ini memungkinkan identifikasi awal senyawa bioaktif dari metabolit sekunder liken sebagai kandidat obat antifungal terhadap *Candida albicans* secara rasional dan sistematis.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi liken secara molekuler serta menganalisis potensi kemampuan senyawa metabolit *Teloschistes* sp. dan *Ramalina* sp. sebagai kandidat obat antifungal baru yang mengintervensi kerja dari protein spesifik *Candida albicans*, melalui pendekatan *in silico*. Hasil dari penelitian ini, diharapkan dapat mengidentifikasi liken kandidat senyawa yang berpotensi menjadi obat antifungal *Candida albicans*, sekaligus juga menjadi kontribusi dalam pengembangan obat antifungal.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Bagaimana hasil identifikasi dari sampel *Teloschistes* sp. dan *Ramalina* sp. berdasarkan hasil identifikasi molekuler dan pohon filogenetik?
- 1.2.2. Bagaimana interaksi ikatan senyawa metabolit dari liken *Teloschistes* sp. dan *Ramalina* sp. terhadap protein target NADPH-Sitokrom P450 reduktase dan NADPH-Metilgioksal reduktase pada *Candida albicans* berdasarkan hasil analisis penambatan molekuler?

1.2.3. Bagaimana profil farmakokinetik dan toksisitas awal senyawa dengan aktivitas penambatan terbaik?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui dan mengidentifikasi spesies liken *Teloschistes* sp. dan *Ramalina* sp. melalui identifikasi molekuler dan menganalisis senyawa metabolit sekunder dari *Teloschistes* sp. dan *Ramalina* sp. yang berpotensi sebagai kandidat obat antifungal terhadap *Candida albicans* melalui pendekatan penambatan molekuler, dengan protein target, serta profil farmakokinetik dan toksisitasnya.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Memberikan informasi ilmiah kepada para pembaca mengenai spesies liken apa yang digunakan dalam penelitian ini melalui analisis molekuler.

1.4.2. Memberikan informasi ilmiah kepada para pembaca mengenai potensi senyawa metabolit sekunder *Teloschistes* sp. dan *Ramalina* sp. sebagai kandidat obat antifungal terhadap protein spesifik target *Candida albicans*.

1.4.3. Memberikan tambahan informasi, dasar dan wawasan ilmiah kepada para pembaca mengenai pemanfaatan senyawa metabolit liken

Teloschistes sp. dan *Ramalina* sp. sebagai kandidat obat antifungal
Candida albicans.