

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Inflamasi atau peradangan, normalnya merupakan respon fisiologis protektif terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia perusak dan infeksi agen mikrobiologis. Proses penyembuhan yang terjadi pada kondisi normal, akan ditandai dengan perlawanan pada proses infeksi mikroba dengan mengaktifkan sistem imun, menetralkan rangsangan berbahaya dan memperbaiki jaringan yang rusak. Namun dalam kondisi patologis dimana antigen lebih mendominasi keadaan, maka inflamasi tersebut dapat merusak jaringan atau organ tubuh (Nurtamin *et al.*, 2018).

Pada tahap inflamasi kronik, terdapat banyak mediator inflamasi yang berperan dan paling banyak didominasi oleh prostaglandin. Prostaglandin memainkan peran kunci dalam pembentukan respon inflamasi, dimana produksinya secara berlebihan dapat memperburuk inflamasi (Wongrakpanich *et al.*, 2018). Penelitian lain menunjukkan penghambatan *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dapat menurunkan 75% produksi prostaglandin, sedangkan penghambatan *Cyclooxygenase-1* (COX-1) pada tikus hanya menyebabkan penurunan 25% prostaglandin total (Ricciotti & Fitzgerald, 2011). Dari data tersebut, dapat diketahui bahwa prostaglandin penyebab inflamasi diproduksi oleh COX-1 maupun COX-2, namun produksi terbanyak dikeluarkan oleh enzim COX-2. Pengeluaran COX-2 yang berlebihan sangat berperan besar dalam perkembangan penyakit berat seperti kanker (Desai *et al.*, 2018), alzheimer (Guan & Wang, 2019), diabetes (Fujita *et al.*, 2007), osteoarthritis dan rheumatoid arthritis (Curtis *et al.*, 2019).

Aktivasi COX-2 yang berlebihan karena respon antigen oleh mediator inflamasi seperti interleukin-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (INF $\gamma$ ), dan *Nitric Oxide* (NO) akan meningkatkan produksi

prostanoid terutama *Prostaglandin E2* (PGE2) dan *Prostaglandin I1* (PGI1) (Y. Y. Lee *et al.*, 2015). Aktivasi PGE2 ditunjukkan dengan adanya tanda peradangan klasik: kemerahan, bengkak, dan nyeri (Ricciotti & Fitzgerald, 2011). Ekspresi PGE2 jalur COX-2 yang berlebihan, bukan hanya memiliki peran dalam induksi inflamasi tapi juga berkontribusi dalam terbentuknya sel kanker (Nakanishi & Rosenberg, 2013). PGE2 berkontribusi dalam perkembangan penyakit diabetes karena menghambat sekresi insulin (Fujita *et al.*, 2007). Oleh sebab itu penting untuk menemukan obat yang efektif penghambat sintesis prostaglandin penyebab inflamasi melalui penghambatan enzim COX-2 yang selektif.

Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas anti-inflamasi yaitu jambu biji. Daun ekstrak jambu biji terbukti memiliki aktivitas anti-inflamasi saat diujikan pada tikus dalam penelitian Weni *et al.*, (2011). Kemudian, penelitian dari Choi *et al.*, (2008) menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari hasil fermentasi daun jambu biji menunjukkan efek penghambatan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan aktivasi NF- $\kappa$ B yang diinduksi lipopolisakarida pada sel RAW 264,7. Peneliti berasumsi bahwa daun jambu biji banyak mengandung flavonoid yang memungkinkan munculnya efek anti-inflamasi tersebut.

Penelitian terbaru saat ini, yang dilakukan oleh Sen *et al.*, (2015) menunjukkan bahwa fraksi flavonoid yang berasal dari daun jambu biji efektif menghambat produksi *nitric oxide* (NO) serta prostaglandin E2 (PGE2) yang diinduksi LPS. Hasil uji lain baik menggunakan RT-PCR maupun *western blot* juga menunjukkan ada aktivitas penghambat *nitric oxide synthase* (iNOS) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Namun kekurangan dari peneliti Sen *et al.*, (2015) ini yaitu tidak dilakukannya skrining terhadap kandungan fraksi flavonoid dari daun jambu biji tersebut, sehingga perlu penelitian lebih lanjut. Dari data beberapa peneliti tersebut menunjukkan bahwa terdapat adanya potensi aktivitas anti-inflamasi penghambat COX-2 oleh kandungan flavonoid dalam daun jambu biji. Sehingga perlu dilakukan penelitian dengan mengumpulkan semua

kandungan senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun jambu biji dan dilakukan uji pada protein penghambat COX-2 selektif untuk mengetahui konstituen flavonoid yang paling berperan sebagai anti-inflamasi.

Flavonoid memiliki mekanisme anti-inflamasi yang beragam seperti menghambat regulasi enzim protein kinase, menghambat produksi radikal bebas, menghambat ekspresi gen *Nuclear Factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B), dan yang berperan besar yaitu menghambat enzim pada jalur asam arakidonat *Phospholipase-A2* (PLA2), *Cyclooxygenase* (COX), dan *Lipoxygenase* (LOX) (Maleki *et al.*, 2019). Sangatlah besar kemungkinan senyawa turunan flavonoid dalam daun jambu biji tersebut menghambat ekspresi COX-2 secara selektif sebagai anti-inflamasi. Penghambatan senyawa ini pada selektif COX-2 diharapkan mirip dengan obat konvensional Celecoxib. Umumnya obat anti-inflamasi penghambat selektif COX-2 mempunyai efek samping pada gangguan kardiovaskular. Namun pengumpulan studi dari Sooriakumaran, (2006) menunjukkan bahwa Celecoxib dinilai paling rendah dalam memunculkan efek samping gangguan kardiovaskular dibandingkan obat NSAID dan selektif COX-2 yang lain.

Cara yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi potensial aktivitas anti-inflamasi pada senyawa flavonoid dalam daun jambu biji yaitu pemanfaatan metode penambatan molekuler atau biasa disebut *Molecular docking*. *Molecular docking* merupakan teknik pemodelan molekul yang digunakan untuk memprediksi bagaimana protein (enzim) berinteraksi dengan molekul kecil (ligand) (Roy *et al.*, 2015). *Molecular docking* dalam dunia komputasi perkembangan obat termasuk dalam kelompok *Structure Based Drug Design* (SBDD) yaitu desain obat berbasis struktur, dengan memanfaatkan informasi dari struktur protein target untuk mencari sisi aktif protein yang berikatan dengan senyawa obat. Prediksi sisi aktif terbaik tersebut diharapkan terbentuk ikatan antara senyawa uji dengan protein target hingga terbentuk aktivitas biologis yang diharapkan (Pranowo, 2009; Roy *et al.*, 2015). Keberhasilan suatu *docking* ditentukan oleh nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) protein-ligan yang

rendah dan nilai RMSD terkecil yaitu  $< 2 \text{ \AA}$  (Angstrom) (Kartasasmita *et al.*, 2015).

*Molecular docking* digunakan karena memiliki kelebihan dalam memprediksi aktivitas biologis dari kompleks senyawa-protein yang lebih cepat. Selain itu dapat juga memprediksi keadaan senyawa uji dalam tubuh seperti Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas (ADMET) hanya menggunakan *software computer*. Bagian menguntungkan lainnya yaitu penggunaan biaya yang rendah dalam prediksi penemuan obat dibandingkan riset dilaboratorium. Disisi lain, metode ini memanfaatkan kekuatan komputasi obat menggunakan algoritma tertentu yang menjamin efisiensi pengumpulan, pengklasifikasian, dan analisis sejumlah besar informasi yang diperoleh dari data genomik, proteomik, obat-obatan, juga data penyakit dalam merancang obat terbaik (Melge *et al.*, 2019). Penggunaan perangkat *software* dalam *Molecular Docking* ini menggunakan AutoDock. AutoDock merupakan sebuah perangkat lunak yang bekerja dengan cepat dan memiliki kualitas tinggi terhadap prediksi konformasi ligan (Yanuar, 2012).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana Studi Penambatan Molekuler Senyawa Flavonoid dalam Daun Jambu Biji (*Psidium guajava L.*) yang Berpotensi Sebagai Anti-Inflamasi Inhibitor COX-2 ?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi aktivitas anti-inflamasi inhibitor COX-2 pada senyawa flavonoid dalam daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) menggunakan studi penambatan molekuler.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

**1.3.2.1** Dapat mendesain model senyawa-senyawa flavonoid dalam daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) yang memiliki efek penghambatan aktivitas enzim COX-2 yang lebih baik.

**1.3.2.2** Menganalisis energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan interaksi residu asam amino penambatan molekul senyawa-senyawa flavonoid dalam daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) pada enzim inhibitor COX-2.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai potensi aktivitas anti-inflamasi inhibitor COX-2 pada senyawa flavonoid dalam daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) menggunakan studi penambatan molekuler dan dapat membandingkan data interaksi senyawa flavonoid terhadap enzim inhibitor COX-2 untuk membantu perancangan potensial obat anti-inflamasi baru.

#### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini dapat menjadi informasi untuk masyarakat bahwa terdapat potensi aktivitas anti-inflamasi inhibitor COX-2 pada senyawa flavonoid dalam daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) menggunakan studi penambatan molekuler.

#### **1.4.3 Bagi Institusi**

Penelitian ini dapat memberikan acuan penelitian bagi mahasiswa Universitas Muhammadiyah Banjarmasin untuk mendesain penelitian lebih lanjut.