

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi merupakan respon biologis kompleks dari jaringan pembuluh darah yang mengaktivasi sel darah putih, pelepasan sistem imun kimia seperti sitokin, serta pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin karena adanya cedera, infeksi, pengaruh lingkungan, atau perubahan sel. Inflamasi juga merupakan upaya protektif tubuh untuk menghilangkan stimulus yang berbahaya dan memulai proses penyembuhan terhadap jaringan. Berbagai respon inflamasi seperti nyeri (*dolor*), panas (*calor*), kemerahan (*rubor*), bengkak (*tumor*), dan hilangnya fungsi (*functio laesa*) dapat disebabkan oleh meningkatnya aliran darah (panas dan kemerahan), akumulasi cairan (bengkak), pelepasan berbagai senyawa yang merangsang syaraf nyeri (nyeri), dan kombinasi dari beberapa respon inflamasi lainnya (Hartati, 2017).

Angka kejadian penyakit yang melibatkan proses inflamasi di dalam tubuh di Indonesia cukup tinggi. Prevalensi nasional penyakit dengan reaksi inflamasi di antaranya hepatitis 0,4%, penyakit tumor/kanker 1,8%, asma 2,4%, pneumonia 4,0%, penyakit sendi 7,3%, gastroenteritis akut 6,8 %, rheumatoid arthritis 7,30 %, ISPA 9,3% (Kemenkes RI, 2018).

Inflamasi menyebabkan banyak zat-zat yang dikeluarkan secara endogen, dikenal sebagai mediator inflamasi. Pada tahap inflamasi kronik, terdapat banyak mediator inflamasi yang berperan dan paling banyak didominasi oleh prostaglandin. Prostaglandin adalah asam lemak yang teroksigenasi, dan diklasifikasikan sebagai hormon. Prostaglandin diproduksi di sebagian besar organ dalam tubuh, terutama endometrium. Prostaglandin memainkan peran kunci dalam pembentukan respon inflamasi, dimana produksinya secara berlebihan dapat memperburuk inflamasi (Wongrakpanich *et al.*, 2018). Pembentukan COX-2 diawali dengan PGH sintase mendonorkan dua molekul oksigen kepada asam arakidonat untuk sintesis prostaglandin H₂ (PGH₂) (Prasetya, 2015). *Cyclooxygenase-1* (COX-1) berperan pada fungsi fisiologis normal seperti sekresi mukus untuk melindungi mukosa pencernaan dan

untuk memelihara fungsi ginjal (Robbins, 1995). *Cyclooxygenase-2* (COX-2) berperan dalam pembentukan prostaglandin yang diikuti proses patofisiologis seperti edema dan hiperalgesia. Penelitian 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)

Anti inflamasi merupakan obat yang digunakan untuk inflamasi yang mana sering terjadi pada masyarakat. Pengobatan inflamasi di masyarakat biasanya menggunakan obat sintetik kimia yang beredar dipasaran, hal ini tentu saja memiliki efek samping. Oleh karena itu perlu adanya pemanfaatan bahan alam yang mengandung zat anti inflamasi sebagai alternatif dalam mengurangi efek samping. Selain itu dengan adanya obat alternatif anti inflamasi dari buah, memudahkan masyarakat dalam penanganan nyeri karena obatnya dapat diperoleh dari lingkungan sekitar, misalnya buah semangka. Buah semangka (*Citrullus lanatus*) memiliki manfaat sangat banyak yaitu sebagai penawar rasa sakit ataupun anti inflamasi. Secara tradisional buah semangka (*Citrullus lanatus*) digunakan sebagai sumber energi dan untuk mengelola tekanan darah tinggi, nyeri, disfungsi ereksi, pembesaran hati dan penyakit kuning (Anorital & Andayasari, 2011). Buah semangka mengandung flavonoid, terpenoid, tannin, arginin, Vitamin A, B dan C, karotenoid, likopen, karbohidrat, sodium, magnesium, kalium, dan air. Ekstrak buah semangka telah dibuktikan dapat menurunkan konsentrasi kolesterol plasma, menurunkan sitokin proinflamasi dan mencegah perkembangan aterosklerosis pada tikus dislipidemi (Yativ *et al.*, 2010)

Penelitian yang dilakukan oleh (Poduri *et al.*, 2013) menunjukkan bahwa buah semangka mengandung golongan senyawa flavonoid dan

steroid/triterpenoid sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh (Makiyah & Arifah, 2018) bahwa pemberian ekstrak etanol buah semangka (*Citrullus lanatus*) dosis 175mg/kgbb, 350mg/kgbb, 700mg/kgbb mampu meningkatkan tebal epitel duodenum mencit Balb/C yang diinduksi Ovalbumin. Rata-rata tebal epitel pada kelompok yang diberi ekstrak *Citrullus lanatus* dosis 350mg/kgbb mendekati tebal epitel pada kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol metil prednisolon sehingga berpotensi sebagai agen anti inflamasi.

Cara yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi potensi aktivitas anti inflamasi pada senyawa metabolit sekunder dalam buah semangka yaitu pemanfaatan metode penambatan molekuler atau biasa disebut *Molecular docking*. Penambatan molekuler merupakan teknik pemodelan molekul yang digunakan untuk memprediksi bagaimana protein (enzim) berinteraksi dengan molekul kecil (ligand) (Roy *et al.*, 2015). Penambatan molekuler adalah studi yang mempelajari bagaimana dua atau lebih struktur molekul dapat berikatan satu sama lain, dengan kata lain memecahkan masalah secara 3 dimensi. Penambatan molekuler adalah alat dalam biologi molekuler struktural dan penemuan obat berbasis struktur. Pemanfaatan komputer akhir-akhir ini menjadi tawaran yang sangat menarik sebagai alat bantu dalam penemuan obat. Kemampuan komputasi yang meningkat secara eksponensial merupakan peluang untuk mengembangkan simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat. *In silico* merupakan metode pendekatan pada suatu kondisi atau keadaan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu. Terminologi *in silico*, analog dengan *in vitro* dan *in vivo* merujuk pada pemanfaatan komputer dalam studi penemuan obat, sebagaimana diketahui dalam proses penemuan obat membutuhkan waktu yang sangat lama dan biaya yang mahal, oleh karena itu kecenderungan dalam penggunaan metode *in silico* pada kimia komputasi dalam pemodelan molekul (desain obat) telah memperoleh momentum yang signifikan (Geldenhuys *et al.*, 2006). Pada penelitian ini peneliti tertarik untuk mengidentifikasi potensi metabolit sekunder buah semangka sebagai anti inflamasi melalui inhibisi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) sebagai target obat.

Dari studi ini diharapkan diperoleh suatu senyawa baru untuk lebih lanjut dikembangkan menjadi obat anti inflamasi

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah senyawa metabolit sekunder buah semangka (*Citrullus lanatus*) berpotensi sebagai inhibitor COX-2 ?
- 1.2.2 Bagaimana interaksi senyawa metabolit sekunder buah semangka (*Citrullus lanatus*) yang berpotensi sebagai inhibitor COX-2 secara *in silico* dengan studi penambatan molekuler ?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui potensi aktivitas anti-inflamasi inhibitor COX-2 pada senyawa metabolit sekunder buah semangka (*Citrullus lanatus*) menggunakan studi penambatan molekuler.
- 1.3.2 Untuk mengetahui interaksi senyawa metabolit sekunder buah semangka (*Citrullus lanatus*) dengan makromolekul 6COX sehingga dapat menghambat COX-2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai potensi aktivitas anti-inflamasi melalui inhibisi COX-2 dari senyawa metabolit sekunder dalam buah semangka (*Citrullus lanatus*) menggunakan studi penambatan molekuler dan dapat membandingkan data interaksi senyawa metabolit sekunder terhadap enzim COX-2 untuk membantu perancangan potensial obat anti-inflamasi baru yang potensial.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi informasi untuk masyarakat bahwa terdapat potensi aktivitas anti inflamasi pada metabolit sekunder buah semangka (*Citrullus lanatus*) sebagai inhibitor COX-2 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.