

PENDAHULUAN

Pada era globalisasi saat ini, bergesernya pola kehidupan di negara maju maupun di negara berkembang yang berdampak terhadap pergeseran pola makan dan kebiasaan seseorang. Perubahan ini akan membawa dampak meningkatnya kecenderungan untuk mengkonsumsi makanan berkolesterol tinggi yang akan menyebabkan timbulnya gangguan metabolisme lemak dalam darah sehingga berdampak terhadap meningkatnya keadaan hiperlipidemia, hiperkolesterolemia, penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus dan lain-lain yang menyebabkan meningkatnya angka kematian (mortalitas).¹

Kondisi hiperlipidemia merupakan salah satu faktor yang dapat memicu penebalan dinding pembuluh darah sehingga mengakibatkan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah arteri yang disebut aterosklerosis.¹

Aterosklerosis adalah pengerasan arteri yang disebabkan akumulasi kolesterol dalam pembuluh darah akibat tidak imbangnya influks-efluks kolesterol.¹

Penyakit kardiovaskular akibat aterosklerosis merupakan penyebab utama kematian di dunia. Entitas klinis utama dari penyakit tersebut yaitu penyakit jantung koroner, stroke iskemik, dan penyakit arteri perifer. Penyebab penyakit tersebut bersifat multifaktorial di mana sebagian diantaranya dapat dimodifikasi. Salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah dislipidemia. Terdapat hubungan yang kuat antara dislipidemia dan penyakit kardiovaskular yang

relatif setara antara populasi Asia dan bukan Asia di wilayah Asia Pasifik. Data di Indonesia berdasarkan Laporan Riskesdas Bidang Biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia atas dasar konsentrasi kolesterol total >200 mg/dL adalah 39,8%. Beberapa provinsi di Indonesia seperti Nangroe Aceh, Sumatra Barat, Bangka Belitung dan Kepulauan Riau mempunyai prevalensi dislipidemia $\geq 50\%$. Data prevalensi pada umumnya menggunakan data populasi negara barat atau negara di Asia. Mengingat hal di atas, tatalaksana dislipidemia harus dianggap sebagai bagian integral dari pencegahan penyakit kardiovaskular.²

Upaya pengobatan hiperlipidemia secara umum banyak menggunakan obat-obatan yang berasal dari bahan sintetik yaitu golongan statin, golongan asam nikotinat dan turunan asam fibrat. Namun, pengobatan hiperlipidemia dapat menggunakan bahan tumbuh-tumbuhan salah satunya yaitu daun sirsak.

Secara empiris masyarakat sering menggunakan jus buah sirsak dan rebusan daun sirsak untuk menurunkan bobot badan dan kolesterol darah. Kandungan pada buah dan daun sirsak seperti flavonoid, tanin dan saponin berperan dalam hal ini.³

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun sirsak mempunyai potensi sebagai antihiperlipidemia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Surya Dharma⁴ pada tahun 2014 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak dapat menurunkan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) darah mencit putih jantan dengan signifikan ($p < 0,05$). Sedangkan faktor lama pemberian tidak memperlihatkan pengaruh yang signifikan ($p > 0,05$) terhadap penurunan kadar LDL. Penelitian lain yang dilakukan Lelly Yuniarti³ pada tahun 2016, bahwa

ekstrak air daun sirsak memiliki efek terhadap kolesterol darah yang serupa dengan simvastatin, karena ekstrak air daun sirsak mengandung flavonoid yang mempunyai efek menghambat enzim HMG CoA (*3-hydroxy-3-methylglutary Coenzym A*) reduktase, serupa dengan mekanisme kerja simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol darah. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sovia E⁵ pada tahun 2017, menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Annona muricata* memiliki efek hipoglikemik dan hipolipidemik. Ekstrak mengandung beberapa senyawa fitokimia yang dapat berkontribusi aktivitasnya. Namun, ekstrak tidak menunjukkan perbaikan pada pankreas. Penelitian ini mendukung penggunaan tradisional daun tanaman ini sebagai agen hipoglikemik dan hipolipidemik.

Reseptor yang berperan dalam hiperlipidemia yaitu enzim HMG CoA reduktase dan PPAR α . HMG-CoA *Reductase* (*3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase* atau HMGR) adalah enzim yang berperan dalam pengendalian laju dari jalur mevalonate, yang bertanggung jawab untuk biosintesis kolesterol dan isoprenoid lainnya.⁶ *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) merupakan anggota kelompok supergen reseptor nukleus yang mengatur metabolisme lipid. PPAR berfungsi sebagai faktor transkripsi yang diaktifkan ligan. PPAR berikatan dengan elemen proliperatif peroksisom yang terletak pada sejumlah pemicu gen. Secara khusus, PPAR α mengatur ekspresi gen yang mengkode protein yang terlibat dalam struktur dan fungsi lipoprotein.⁷

Target kerja tersebut dapat digunakan dalam penemuan obat baru (drug discovery). Seiring dengan perkembangan teknologi penemuan obat baru dapat

menggunakan komputer atau sering di sebut metode komputasi. Salah satu dari metode komputasi yaitu penambatan molecular.

Penambatan molekular (*molecular docking*) merupakan prosedur komputasional yang digunakan untuk memprediksikan ikatan nonkovalen makromolekul, lebih sering sebuah molekul besar (reseptor) dan sebuah molekul kecil (ligan) secara efisien, dimulai dari struktur-struktur yang tidak saling berikatan, struktur yang ditemukan dari simulasi dinamika molekul, homologi modeling dan lain-lain. Tujuan dari *molecular docking* adalah untuk memprediksi konformasi ikatan dan afinitas pengikatan. Maka *molecular docking* memainkan peranan penting dalam desain obat secara rasional.⁸

Pada penelitian ini akan dilakukan penambatan molekul dari senyawa yang terdapat didalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai ligan terhadap enzim HMG CoA reduktase dan PPAR α . Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prediksi afinitas senyawa yang terkandung didalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada enzim HMG CoA reduktase dan PPAR α melalui penambatan molekul.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi awal mengenai aktivitas dari senyawa yang terkandung dalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada enzim HMG CoA reduktase dan PPAR α , sehingga dapat digunakan sebagai sumber bahan baku obat yang dapat memberikan manfaat bagi masyarakat, serta dapat dimanfaatkan untuk penelitian selanjutnya.