

# BAB I

## PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan keadaan yang cenderung merugikan sebagai respon perlindungan tubuh untuk mengurangi dan menghilangkan pemicu terjadinya cedera dan infeksi. Peradang sangat dipengaruhi oleh senyawa dan mediator yang dihasilkan oleh asam arakidonat. Enzim siklooksigenase (CoX) yang terlibat dalam reaksi memiliki 2 isoform, yaitu CoX-1 dan CoX-2. Meskipun kedua enzim pada dasarnya bekerja dengan cara yang sama, penghambatan selektif dapat membuat perbedaan dalam hal efek samping iritasi lambung dan risiko ulserasi lambung.<sup>1</sup>

*Carica pubescens* merupakan salah satu tanaman khas dataran tinggi di Indonesia yang memiliki potensi besar sebagai salah satu obat herbal. Akan tetapi penelitian mengenai khasiat *Carica pubescens* masih sangat jarang dilakukan. Berdasarkan hasil uji fitokimia pada daun *Carica pubescens* didapatkan salah satu kandungannya yaitu flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa alami yang berguna sebagai antiinflamasi, imunomodulasi, dan antikanker. Kandungan pada daun *Carica pubescens* ini hampir sama dengan kandungan pada spesies dari genus yang sama yaitu *Carica papaya* L.. Sehingga ada kemungkinan bahwa khasiat dari daun *Carica pubescens* sama dengan khasiat daun *Carica papaya* L. Pemberian ekstrak daun *Carica papaya* L. pada mencit yang diinduksi edema kaki, *Cotton pellet granuloma*, dan arthritis untuk meneliti efeknya terhadap inflamasi akut, subkronik, dan kronik menunjukkan hasil yang positif. Manfaat lainnya yaitu efek anti inflamasi, imunomodulasi, dan anti-kanker dari ekstrak daun *Carica papaya* L.

yang telah diuji secara *in vitro*.<sup>2</sup>

Sehingga pada penelitian ini dilakukan penambatan molekul dari senyawa yang terdapat pada daun pepaya gunung (*Carica pabescens*) sebagai ligan terhadap enzim CoX-2 (Siklooksigenase-2).

Informasi tentang efek samping dari NSAIDs CoX-2 (**Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs**) *Selective Inhibitor dan Non-Selective Inhibitor* menunjukkan bahwa NSAID CoX-2 selektif dan non-selektif dapat menyebabkan peningkatan risiko kardiovaskular, terutama pada operasi *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG) pada pasien. Selain itu, diketahui juga bahwa NSAID CoX-2 tidak menimbulkan risiko yang lebih baik pada saluran pencernaan daripada NSAID non-selektif. Inhibitor selektif NSAID CoX-2 yang disetujui untuk dijual di Indonesia adalah Celecoxib, Etoricoxib dan Parecoxib. Inhibitor NSAID non-selektif yang disetujui untuk diedarkan di Indonesia adalah Ibuprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Nabmeton, Loxoprofen, Acetoxal, Diflunisal, Etomelamex, Indomethacin, Meloxicam. Oleh karena itu diperlukan inhibitor CoX-2 tanpa efek samping.<sup>3</sup>

Penemuan obat baru juga dapat mengikuti perkembangan teknologi dengan menggunakan komputer atau yang biasa disebut dengan metode komputasi. Metode penghitungannya adalah *molecular docking*. *Molecular docking* adalah tes simulasi komputer yang dirancang untuk mengetahui aktivitas farmakologis suatu senyawa dengan cara merapat molekul obat kandidat dengan reseptor terpilih. Pada saat melakukan *molecular docking* harus memperhatikan sifat-sifat kedua molekul

tersebut, agar calon molekul obat (ligan = molekul kecil) sesuai untuk reseptor (makromolekul biologis) dari molekul protein besar. Molecular docking bertujuan untuk memprediksi konformasi dan afinitas pengikatan dari ikatan tersebut. Oleh karena itu, docking molekuler berguna untuk desain obat yang rasional.<sup>4</sup>

Dalam penelitian kali ini, untuk mengetahui aktivitas penghambatan enzim CoX-2 oleh senyawa dari daun pepaya gunung (*Carica pubescens*) secara umum, maka dilakukan studi *in silico* dengan menggunakan metode komputasi kimia yang dilengkapi dengan aplikasi *docking* molekul yang terdapat dalam program Autodock Vina. Dengan memanfaatkan informasi dari struktur target maupun sifat fisikokimia ligan dapat dilakukan skrining uji interaksi senyawa-senyawa yang diketahui aktif pada prediksi sisi aktif protein. Berdasarkan informasi yang diperoleh, dirancang senyawa baru yang diharapkan lebih aktif dari senyawa induknya.

Penelitian ini bertujuan memprediksi interaksi antara senyawa daun pepaya gunung dengan enzim CoX-2 pada sisi pengikatan secara *in silico*. Mengetahui potensi afinitas senyawa dari daun pepaya gunung yang berpotensi sebagai antiinflamasi yang lebih baik. Mengetahui toksisitas dan profil ADME dalam daun pepaya gunung.