

# BAB I

## PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon imun bawaan yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh terhadap benda asing seperti serangan mikroorganisme, penyakit tertentu ataupun trauma jaringan. Senyawa asing tersebut memicu serangkaian aktivasi enzim dan pelepasan mediator untuk melindungi tubuh. Inflamasi terbagi menjadi dua fase yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronis. Inflamasi ditandai dengan adanya kemerahan (*rubor*), panas (*kalor*), nyeri (*dolor*), pembengkakan (*tumor*), dan hilangnya fungsi (*functio laesa*).<sup>1</sup>

Di Indonesia penyakit yang melibatkan proses inflamasi dalam tubuh angka kejadiannya cukup tinggi. Prevalensi nasional penyakit diabetes melitus adalah 2,1%, asma 4,5%, infeksi saluran pernapasan akut 25,0%, rematik 24,7%, pneumonia 2,7%, penyakit kanker 1,4%, hepatitis 1,2%. Sehingga penghambatan inflamasi dianggap sebagai target yang penting untuk mengurangi respon inflamasi pada penyakit-penyakit tersebut.<sup>2</sup>

Salah satu pendekatan terapi yang dapat dilakukan yaitu dengan menggunakan obat antiinflamasi golongan steroid dan AINS (Antiinflamasi Nonsteroid). Namun, obat-obat tersebut apabila digunakan secara terus menerus dapat menimbulkan efek samping yang cukup berbahaya bagi penggunanya. Selain itu, diketahui penghambat *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) untuk terapi biologi pada artritis rheumatoid, yaitu etanercept, adalimumab, dan infliximab yang dapat memberikan risiko lebih besar untuk infeksi tuberkulosis dan sepsis; infeksi fungi

oportunistik; dan pansitopenia. Sehingga diperlukan alternatif pengobatan sebagai antiinflamasi yang efektif namun dengan efek samping relatif kecil. Hal yang menjadi pilihan lain adalah dengan memanfaatkan bahan alam.<sup>3,4</sup>

Bahan alam sudah banyak digunakan oleh masyarakat dalam pengobatan, seperti di daerah gunung Tangkuban Perahu, Bandung yang memanfaatkan tanaman pakis tangkur (*Polypodium feei* METT) dengan cara merebus bagian akar sebagai obat penyakit rematik, tekanan darah tinggi, sakit pinggang, dan asam urat.<sup>5</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Subarnas, dkk., diketahui akar pakis tangkur memiliki potensi tinggi sebagai obat antiinflamasi di mana dilaporkan senyawa proantosianidin shellegueaine A pada dosis 200 mg/kgbb secara subkutan dapat menghambat volume edema pada telapak kaki tikus.<sup>5</sup> Hal ini diperkuat oleh penelitian Hasanah, dkk., yang menemukan mekanisme kerja analgetik-antiinflamasi melalui analisis interaksi *molecular docking* dua senyawa akar pakis tangkur terhadap enzim *Cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2). Untuk senyawa afzelechin (monomer shellegueain A) diketahui dapat berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan Met522 pada enzim COX-2, namun untuk senyawa shellegueaine A tidak dapat berinteraksi baik pada situs pengikatan serta memberikan nilai energi Gibbs sebesar 433,53 dan 375,56 kcal/mol.<sup>6</sup>

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan pengujian secara *in silico* dengan penambatan molekul senyawa aktif akar pakis tangkur (*Polypodium feei* METT) terhadap enzim *inducible Nitrit Oxide Synthase* (iNOS) dan reseptor *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Kedua makromolekul tersebut terlibat dalam respon

inflamasi di mana apabila terjadi peningkatan aktivasi enzim iNOS dalam memproduksi NO (*Nitric Oxide*) disertai dengan pelepasan sitokin TNF- $\alpha$  maka dapat berpotensi menjadi mediator kerusakan jaringan. Oleh karena itu, penurunan kadar atau produksi iNOS dan TNF- $\alpha$  dapat menekan dan mengurangi terjadinya inflamasi, serta dilakukan pengujian melalui situs *Pre-ADMET* dan *Lipinski's Rule of Five* untuk memprediksi profil farmakokinetika dan sifat *drug likeness* senyawa uji.

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa aktif yang berpotensi menjadi bahan baku obat antiinflamasi dan memiliki mekanisme kerja terhadap penghambatan produksi molekul proinflamasi TNF- $\alpha$  dan enzim iNOS. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat berupa informasi prediksi afinitas, profil farmakokinetika dan sifat *drug likeness* senyawa uji sebagai bahan awal untuk membantu pengembangan obat antiinflamasi dan juga dapat bermanfaat untuk penelitian selanjutnya.