

# BAB I

## PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan suatu respon alami tubuh saat terjadi kerusakan jaringan. Hal tersebut menyebabkan pelepasan tiga bahan kimia dengan merangsang respon vaskular yang mendorong cairan plasma darah dan sel darah putih mengalir ke lokasi cedera. Ketiga bahan kimia tersebut adalah histamin, kinin, dan prostaglandin. Tanda pokok inflamasi saat mengalami kerusakan jaringan yaitu merah, bengkak, panas, dan kehilangan fungsi normalnya. Campuran antara sel dan plasma yang keluar dari pembuluh darah berfungsi sebagai respon terhadap pembawa kimia atau disebut dengan mediator inflamasi. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi utama yang bekerja untuk meningkatkan kepekaan sel-sel saraf sehingga mampu merasakan nyeri di daerah yang mengalami kerusakan jaringan.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan hasil riskesdas tahun 2013, di Indonesia penyakit yang melibatkan proses inflamasi di dalam tubuh angka kejadiannya cukup tinggi. Prevalensi nasional penyakit asma 4,5%, dermatitis 6,8%, infeksi saluran pernafasan akut 25,50%, pnemonia 2,13%, penyakit sendi 24,7%, hepatitis 1,2%.<sup>3</sup>

Di Indonesia, obat antiinflamasi yang telah diterapkan yaitu NSAID (*Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs*) atau OAINS (Obat Antiinflamasi Non Steroid). Obat-obat golongan Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) bekerja dengan cara menghambat pembentukan mediator nyeri yaitu prostaglandin.<sup>4</sup>

Prostaglandin merupakan senyawa endogen hasil metabolisme asam arakidonat (AA) yang berasal dari lapisan fosfolipid pada membran sel. Metabolisme pada asam arakidonat (AA) terjadi melalui dua jalur yaitu jalur lipoksigenasi yang dikatalisis oleh enzim *lipoksigenase* menghasilkan leukotrien dan jalur siklooksigenasi yang dikatalisis oleh enzim *cyclooxygenase* (COX) menghasilkan prostaglandin dan tromboksan. Obat NSAID bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX), sehingga menghambat produksi prostaglandin yang merupakan mediator nyeri utama dalam proses inflamasi.<sup>4</sup>

Enzim *cyclooxygenase* (COX) terdiri dari dua macam yaitu enzim COX-1 dan enzim COX-2. Enzim COX-1 merupakan enzim yang selalu ada di berbagai jaringan tubuh yang berfungsi untuk mempertahankan fisiologi tubuh seperti produksi mukus di lambung, sedangkan enzim COX-2 merupakan enzim yang umumnya tidak berada di kebanyakan jaringan, tetapi enzim COX-2 akan meningkat pada keadaan inflamasi. Berdasarkan selektivitas hambatannya, NSAID dikelompokkan menjadi dua, yaitu menghambat enzim COX-1 dan menghambat enzim COX-2. NSAID akan berikatan pada bagian aktif enzim sehingga enzim ini menjadi tidak berfungsi lagi dan tidak mampu merubah asam arakidonat (AA) menjadi mediator inflamasi yaitu prostaglandin.<sup>4,5</sup>

Ada delapan kelompok NSAID yaitu:

1. Salisilat (berhubungan dengan aspirin)
2. Turunan asam paraklorobenzoat/indoles
3. Turunan pirazolon
4. Turunan asam propionate

5. Fenamat
6. Oxicam
7. Asam fenil asetat
8. Inhibitor COX-2 tertentu.<sup>5</sup>

Salah satu upaya untuk menanggulangi masalah kesehatan yang disebabkan proses inflamasi selain menggunakan golongan obat NSAID yaitu dengan menggunakan obat alternatif lain seperti obat tradisional yang berasal dari tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang sudah digunakan sebagai obat antiinflamasi adalah tanaman ekor kucing (*Acalypha hispida*). Secara tradisional bunga ekor kucing (*Acalypha hispida* Burm. f.) dapat dimanfaatkan untuk mengobati beberapa penyakit yang diakibatkan oleh proses inflamasi.<sup>6</sup>

Pada penelitian ini dilakukan pengujian secara *in silico* menggunakan metode skrining farmakofor (*pharmacophore screening*) dan penambatan molekul (*molecular docking*) terhadap senyawa aktif yang terkandung di dalam bunga ekor kucing (*Acalypha hispida* Burm. f.) sebagai ligan untuk ditambatkan pada reseptor *cyclooxygenase-2* (COX-2) dalam rangkaian pencarian kandidat obat antiinflamasi.

Skrining farmakofor (*pharmacophore screening*) merupakan skrining virtual yang memiliki tujuan untuk menemukan senyawa tanaman yang *hit* atau memiliki fitur kimia yang mirip, dengan kata lain fitur ini digunakan untuk dapat menemukan senyawa-senyawa yang memiliki potensi sebagai obat hanya dalam waktu yang relatif singkat. Dengan target yang telah diketahui, maka dapat dilakukan penempatan kandidat obat ke dalam sisi aktif dari target seperti enzim maupun reseptor dengan menggunakan algoritma *docking*. Setelah itu, interaksi

antar senyawa yang telah diikat akan diurutkan berdasarkan hasil analisis secara komputasi komponen sterik dan elektrostatiknya.<sup>7</sup>

Penambatan molekul (*molecular docking*) adalah metode yang memanfaatkan komputer untuk mengantisipasi kewajiban nonkovalen makromolekul, partikel luas (reseptor), dan partikel kecil (ligan). Teknik ini bermaksud untuk mengantisipasi model di antara ligan dan protein yang telah dikenal sebagai struktur tiga dimensi. Ekspektasi dari ikatan subatom dan protein kecil sangat penting dalam akumulasi partikel virtual seperti obat untuk menemukan campuran pengendali untuk peningkatan ketenangan tambahan. Ikatan atom ini dapat digunakan untuk memotong campuran luas, mengurutkan hasil, dan membuat spekulasi bagaimana ligan menahan reseptor.<sup>8</sup>

*LigandScout* adalah salah satu program komputasi dengan basis model farmakofor tiga dimensi (3D) dengan keakuratannya untuk melakukan skrining virtual. Program ini memiliki performa algoritma tinggi dan sudah tervalidasi agar dapat memberikan prediksi yang baik dengan kecepatan skriningcukup tinggi. *LigandScout* menyediakan tampilan untuk skriningtermasuk kurva hasil yang diperoleh dengan grafik 3D nya. Program ini dapat memberikan penyajian yang sangat baik berbasis kompleks ligan dan makromolekul.<sup>9</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat diidentifikasi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana farmakofor yang dapat berinteraksi dengan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2)?
2. Kandungan senyawa aktif apa dari bunga ekor kucing (*Acalypha hispida* Burm. f.) yang berpotensi sebagai obat antiinflamasi dengan metode skrining farmakofor?
3. Kandungan senyawa aktif mana yang paling baik berinteraksi dengan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan metode skrining farmakofor?

Berdasarkan rumusan masalah di atas, penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mencari farmakofor yang dapat berinteraksi dengan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2).
2. Mencari kandungan senyawa aktif dari bunga ekor kucing (*Acalypha hispida* Burm. f.) yang berpotensi sebagai obat antiinflamasi dengan metode skrining farmakofor.
3. Mencari kandungan senyawa aktif yang paling baik berinteraksi dengan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan metode skrining farmakofor.

Hasil dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan obat alternatif baru yang diprediksi dapat digunakan sebagai antiinflamasi dengan menggunakan metode skriningfarmakofor dan penambatan molekul.