

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis pada dinding bagian dalam arteri, yang ditandai dengan terbentuknya plak akibat adanya penumpukan lemak, sel-sel inflamasi, matriks ekstraseluler, dan sampah-sampah seluler lainnya di bagian dalam dinding arteri, sehingga keberadaannya dapat mengganggu peredaran darah dalam tubuh (Warboys, dkk., 2011; Dhanalakshmi & Manavalan, 2015; Susanti, dkk., 2019; Alfarisi, dkk., 2020; Minelli, dkk., 2020). Penyakit ini berkembang di arteri manusia selama bertahun-tahun tanpa menunjukkan gejala (asimptomatik) sehingga pasien baru menyadari keberadaan aterosklerosis ketika penyakit ini telah berkembang menjadi penyakit kardioskular (*cardiovascular disease/ CVD*) yang lebih kompleks dan dapat menyebabkan kematian seperti gagal jantung, stroke, penyakit jantung koroner (PJK), dan masih banyak lagi (Susanti, dkk., 2018; Kirichenko, dkk., 2020).

CVD telah menjadi penyebab kematian global, yang telah menyebabkan lebih dari 17,3 juta kematian pada 2013, dan kemungkinan akan mencapai 23,5 juta kematian pada tahun 2030 sehingga hal ini menjadi kekhawatiran bagi penyedia layanan kesehatan maupun masyarakat (Warboys, dkk., 2011; Li, dkk., 2020). Berdasarkan data dari organisasi kesehatan dunia (*World Health Organization/ WHO*), dilaporkan bahwa pada tahun 2019, penyakit kardiovaskuler menduduki peringkat pertama sebagai penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak di seluruh dunia sejak dua dekade terakhir (World Health Organization, 2020). Di Indonesia, setidaknya 15 dari 100 orang atau sekitar 4,2 juta orang mengalami penyakit jantung (Indonesian Heart Association, 2020). Pengaruh genetik, jenis kelamin, dan berbagai gaya hidup yang tidak sehat menjadi faktor-faktor resiko yang

dapat menghantarkan pada peristiwa terjadinya berbagai penyakit kardiovaskular termasuk aterosklerosis (Peñalvo, dkk., 2021).

Untuk menangani aterosklerosis, perubahan gaya hidup biasanya dapat dilakukan. Pemberian obat dari golongan statin juga umum diresepkan untuk membantu menurunkan kadar kolesterol sehingga dapat menghambat pembentukan plak aterosklerosis (Zhang, dkk., 2019). Akan tetapi, telah ada laporan mengenai efek samping atas penggunaan obat-obatan jenis statin dalam jangka waktu yang panjang, diantaranya adalah miopati dan gagal ginjal. Maka dari itu, obat-obatan dari bahan herbal diharapkan dapat menjadi pilihan alternatif bagi pasien aterosklerosis (Manggasa, 2017). Selain untuk mengurangi biaya pengobatan dan untuk meminimalisir efek samping yang mungkin terjadi, penggunaan bahan herbal dari tanaman yang melimpah di Indonesia juga dapat menjadi salah satu upaya dalam mengembangkan potensi sumber daya alam yang sudah ada. Penggunaan sumber-sumber alam untuk memenuhi kebutuhan manusia, dalam hal ini di bidang pengobatan, disebutkan dalam firman Allah SWT, yakni dalam Q.S. An-Nahl/ 16: 11 (Fuadi, 2016):

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِن  
 كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

yang artinya:

*“Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan.” (Q.S. An-Nahl/ 16:11).*

Adapun tafsir berdasarkan Kementerian Agama RI mengenai ayat di atas adalah sebagai berikut (Risalah Muslim, 2019):

*“Dengan hujan itu pula, Allah SWT menumbuhkan tanam-tanaman yang buahnya dapat memenuhi kebutuhan hidup manusia. Dari jenis rumput-rumputan, manusia memperoleh bahan makanan bagi ternak mereka, dari zaitun mereka memperoleh minyak yang diperlukan oleh tubuh, dan dari kurma dan anggur mereka dapat memperoleh buah-buahan sebagai penambah gizi makanan mereka. Kemudian disebut pula segala macam buah-buahan, agar manusia dapat mengetahui kekuasaan-Nya yang tidak terbatas. Dari air yang sama, Allah SWT berkuasa menumbuhkan tanam-tanaman yang beraneka ragam dan mengeluarkan buah-buahan yang beraneka bentuk, warna, dan rasanya. Segala macam tumbuh-tumbuhan yang menghasilkan bahan yang dapat memenuhi kebutuhan hidup mereka adalah nikmat yang diberikan oleh Allah dan sekaligus sebagai bukti keesaan-Nya bagi orang yang mengingkari-Nya. Pada akhir ayat ini dijelaskan bahwa segala macam nikmat yang diturunkan baik secara langsung ataupun tidak langsung merupakan bukti kebenaran bahwa sesungguhnya tidak ada tuhan kecuali Allah. Bukti-bukti itu dapat diketahui oleh orang-orang yang memperhatikan dan memikirkan tanda-tanda kekuasaan Allah serta memikirkan hukum-hukum yang berlaku di dalamnya.”*

Sebagai seseorang yang bergelut di bidang sains dan ilmu alam, mengeksplor manfaat dari tumbuh-tumbuhan adalah bentuk bertafakkur alam (merenungkan alam semesta) sebagai tanda kekuasaan Allah SWT (Hikmah, 2018). Seperti penelitian yang dilakukan oleh Susanti, dkk. pada 2018 yang menggunakan senyawa antosianin mayor dari ubi jalar ungu yakni sianidin dan peonidin, atau penelitian oleh Candra dan Wijaya pada 2021 yang menggunakan senyawa kaempferol dari daun kelor, keduanya memanfaatkan senyawa-senyawa yang terkandung dalam tumbuhan untuk menemukan potensi anti-aterosklerosis melalui penghambatan respon inflamasi. Berhubung aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis, respon inflamasi merupakan mekanisme utama yang menjadi awal dari patogenesis aterosklerosis. Hal tersebut ditunjukkan melalui beberapa penelitian yang menemukan keterkaitan di antara keduanya (Dhanalakshmi dan Manavalan, 2015; Hamidy, 2017; Kim dan Shim, 2019). Dalam proses inflamasi, jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B (*NF- $\kappa$ B signaling pathway*) merupakan kunci dari respon imun dan bersifat esensial karena peran pentingnya pada transkripsi sitokin seperti *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1  $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, dan nitrogen oksida (NO) (Barboza, dkk., 2018). Oleh karena itu, penghambatan aktivitas NF- $\kappa$ B dilaporkan dapat membantu mengurangi ekspresi serta pelepasan mediator-mediator inflamasi termasuk monosit, makrofag, sel T, sel B, dan sel endotel sehingga NF- $\kappa$ B berpotensi untuk menjadi target terapi anti-inflamasi (Pamukcu, dkk., 2011).

Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas anti-inflamasi adalah tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.). Tanaman ini merupakan salah satu tanaman rempah yang banyak ditemui di Indonesia, terutama di Provinsi Maluku (Direktorat Jenderal Perkebunan, 2019; Fasya dan Assidiqy, 2020). Cengkeh mengandung berbagai senyawa yang memiliki sifat anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-mikrobia, serta berperan sebagai imunomodulator (Bhowmik, dkk., 2012; Wael, dkk., 2018; Sudarma, dkk., 2019). Eugenol dan beta-caryophyllene (BCP) adalah senyawa bioaktif utama pada tanaman cengkeh dengan persentase secara berturut-turut sebesar

70-85% dan 5-12% (Mittal, dkk., 2014; Kumar, 2020). Senyawa eugenol diyakini dapat mengatur kaskade inflamasi seluler termasuk jalur NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-enhancer of activated B cells*), jalur ERK (*extracellular-signal-regulated kinase*)/ MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), serta pelepasan interleukin proinflamasi (Vicidomini, dkk., 2021). Begitupula dengan senyawa BCP, senyawa ini dilaporkan dapat menghambat mediator utama penyebab inflamasi yang salah satunya juga adalah protein NF- $\kappa$ B (Scandiffio, dkk., 2020).

Sejauh ini, penjelasan mekanisme senyawa eugenol dan BCP sebagai anti-inflamasi sudah banyak dilaporkan, akan tetapi, interaksi kedua senyawa tersebut sebagai anti-aterosklerosis dalam menghambat reseptor NF- $\kappa$ B belum banyak tersedia dalam Bahasa Indonesia (Hasim, dkk., 2016; Batiha, dkk., 2020; Scandiffio, dkk., 2020). *Molecular modelling* dapat dilakukan untuk mempelajari hubungan aktivitas struktur (*structure activity relationship/ SAR*) (Sahu, dkk., 2020). Metode *molecular docking* atau penambatan molekuler adalah salah satu metode pemodelan obat berbasis struktur (*structure-based drug design/ SBDD*) yang sering digunakan untuk mengidentifikasi interaksi molekuler antara senyawa fitokimia dari ekstrak suatu tumbuhan yang berperan sebagai ligan dengan protein target (Ferreira, dkk., 2015; Sahu, dkk., 2020). Pada penelitian ini, dilakukan uji *in silico* SBDD terhadap senyawa metabolit sekunder dari tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.), yaitu eugenol dan beta-caryophyllene (BCP), sebagai studi konfirmatif atas potensi anti-inflamasinya dalam menghambat perkembangan plak aterosklerosis (Sugihartini, dkk., 2019).

## 1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, terbentuk rumusan masalah sebagai berikut:

- 1.2.1. Bagaimana nilai afinitas senyawa uji eugenol dan beta-caryophyllene selaku senyawa mayor dalam tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) saat berinteraksi dengan protein NF- $\kappa$ B?
- 1.2.2. Bagaimana interaksi yang terbentuk dari hasil pemanambatan senyawa eugenol dan beta-caryophyllene dengan sisi aktif protein NF- $\kappa$ B?
- 1.2.3. Bagaimana potensi senyawa eugenol dan beta-caryophyllene sebagai inhibitor protein NF- $\kappa$ B dalam menghambat perkembangan plak aterosklerosis?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1.3.1. Mengetahui nilai afinitas senyawa eugenol dan beta-caryophyllene saat ditambahkan pada sisi aktif protein NF- $\kappa$ B.
- 1.3.2. Mengetahui interaksi yang terbentuk dari hasil penambatan senyawa eugenol dan beta-caryophyllene dengan sisi aktif protein NF- $\kappa$ B.
- 1.3.3. Mengetahui potensi senyawa eugenol dan beta caryophyllene sebagai inhibitor protein NF- $\kappa$ B dalam mencegah perkembangan plak aterosklerosis.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Dari penelitian ini, manfaat yang diharapkan dari segi teoritis dan praktis adalah sebagai berikut:

##### **1.4.1. Teoritis**

Untuk menambah dan memperkuat wawasan di bidang keilmuan bioinformatika, khususnya mengenai penggunaan uji *in silico* untuk pengembangan obat anti-aterosklerosis.

##### **1.4.2. Praktis**

Untuk memahami lebih dalam tentang mekanisme kejadian aterosklerosis di dalam dinding pembuluh darah dan cara penghambatannya, serta untuk menambah wawasan mengenai potensi cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) sebagai obat anti-aterosklerosis.

#### **1.5. Hipotesis**

Berdasarkan studi yang telah dilakukan dalam beberapa penelitian mengenai potensi senyawa eugenol dan beta-caryophyllene sebagai anti-inflamasi, didapatkan hipotesis sebagai berikut:

1.5.1. Senyawa eugenol dan beta-caryophyllene sebagai ligan uji memiliki nilai afinitas dan nilai RMSD yang kecil ketika ditambahkan pada sisi aktif protein NF- $\kappa$ B.

1.5.2. Senyawa eugenol dan beta-caryophyllene membentuk beberapa interaksi yang bekerja pada sisi aktif protein NF- $\kappa$ B sehingga dapat menghambat aktivasi protein NF- $\kappa$ B.