

BAB I.PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyebaran virus Coronavirus Disease – 19 (COVID – 19) secara cepat dalam waktu yang sangat singkat, bermula dari kota Wuhan di Cina pada akhir tahun 2019. Sampai saat ini virus COVID – 19 masih terjadi penyebaran dan mutasi menjadi varian – varian lain dari virus ini (Deng & Peng, 2020; Shereen dkk., 2020). Jumlah kasus COVID – 19 di seluruh dunia per tanggal 09 Desember 2021 sudah melebihi 267.829.762 juta jiwa dan kasus kematian hingga 5 juta jiwa dengan angka penemuan kasus baru yang masih cukup besar yaitu 673.503 dalam sehari. Di Indonesia sendiri, kasus COVID – 19 pertama kali terkonfirmasi pada tanggal 2 Maret 2020. Persentase angka kematian di Indonesia cukup besar dengan 3,37% dibandingkan persentase angka kematian di seluruh dunia yaitu sebesar 1,97% (WHO, 2021). Tingginya tingkat kematian di Indonesia disebabkan oleh faktor komorbid atau penyakit penyerta yang tinggi. Penyakit penyerta yang banyak ditemukan pada pasien COVID – 19 ini merupakan penyakit degeneratif seperti diabetes melitus (56%), hipertensi (41%), dan obesitas (41%). Dan penyebab kematian yang dialami oleh pasien COVID – 19 adalah komplikasi dari penyakit – penyakit tersebut salah satunya yang paling sering diderita yaitu penyakit stroke (Fridman dkk., 2020).

Stroke merupakan keadaan patologi yang terjadi pada pembuluh darah otak. Stroke didefinisikan sebagai keadaan ketika perubahan klinis yang cepat yang berupa defisit atau penurunan fungsi neurologik fokal dan global. Stroke dapat bertambah parah dan berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian (Kemenkes RI, 2018). Stroke diakibatkan oleh beberapa faktor seperti lanjut usia, kebiasaan pola hidup yang buruk seperti merokok, minuman keras, pasien dengan riwayat penyakit hipertensi riwayat diabetes melitus, obesitas, dan kolesterol.

Salah satu terapi utama untuk penyembuhan stroke dapat digunakan terapi antikoagulasi untuk mencegah salah satu keadaan patologis dari stroke yaitu hiperkoagulan. Salah satu mekanisme kerja dari obat antikoagulan yaitu dengan menghambat pembentukan pembekuan darah melalui penghambatan dan perubahan fibrinogen. Dan penghambatan pembentukan atau faktor faktor koagulasi darah lainnya. Warfarin merupakan salah satu obat antikoagulan yang sangat populer dalam mengobati atau mencegah penyakit yang disebabkan oleh tromboemboli, stroke, dan bahkan serangan jantung (Tan & Lee, 2021). Warfarin merupakan obat antikoagulan yang bekerja sebagai antagonis vitamin K melalui penghambatan kerja enzim VKORC1 yang merupakan enzim penting dalam

pembentukan faktor pembekuan darah. Di Indonesia, warfarin merupakan obat yang paling banyak diresepkan sebagai obat antikoagulan oral, demikian juga peresepan warfarin di dunia mencapai 0,5 – 1,5% (Rahma dkk., 2021).

Pada masa pandemi COVID – 19 penggunaan warfarin semakin meningkat untuk pencegahan peningkatan kasus kematian dari pasien COVID – 19 dengan komplikasi penyakit thromboemboli. Namun dibalik tingginya tingkat penggunaan warfarin, obat ini memiliki indeks terapeutik yang sempit. Jika indeks terapi yang dimiliki obat cukup besar maka perbedaan keadaan individual tidak menimbulkan masalah yang signifikan. Namun apabila obat memiliki indeks terapi yang sempit maka individualisasi dari dosis sangat penting. Hal ini disebabkan oleh perbedaan faktor seperti berat badan dan tinggi badan antara individu akan sangat memengaruhi efek dari pengobatan (Lestari dkk., 2014).

Kasus *Drug Related Problem* (DRP) terhadap warfarin dapat terjadi pada fase farmakokinetik dan farmakodinamika (Sulistiyowatiningsih dkk., 2016). Selain itu juga kejadian yang dihasilkan dari interaksi obat warfarin dengan herbal dapat menimbulkan reaksi obat yang merugikan atau *Adverse Drug Reaction* (ADR). Dan Warfarin merupakan obat yang paling banyak interaksi dengan herbal (Patel & Gohil, 2008). Penggunaan warfarin ini pada terapi pasien kardiovaskuler sering dilakukan dengan metode terapi komplementer ataupun alternatif yaitu penggunaan terapi warfarin dan obat herbal yang telah dibuktikan melalui penelitian secara *in-vitro*, *in-vivo*, dan uji klinis hal tersebut dilakukan dengan harapan peningkatan keberhasilan terapi (Tsai dkk., 2013).

Salah satu tanaman adalah jambu biji di mana telah dibuktikan nya melalui metode *in-vitro* dan *in-vivo* bagian daun dari jambu biji memiliki efek yang berkaitan dengan antikoagulasi. Namun dari hasil penelitian yang telah dilakukan sejauh ini belum ditemukan senyawa mana yang paling berpotensi, dan bagaimana mekanisme kerja juga target kerja sebagai antikoagulan. Salah satu metode umum yang digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa terhadap suatu reseptor/protein/enzim adalah melalui pendekatan *in-silico*. Dengan metode *in-silico* penambatan molekul dan dinamika molekuler dapat diperoleh calon senyawa obat yang memiliki efektivitas dan afinitas terbaik dengan waktu dan biaya yang lebih efisien.Untuk nantinya dapat dikembangkan lebih lanjut untuk peningkatan keberhasilan terapi. (Arenajo dkk., 2018; Nutescu dkk., 2016).

1.2.Rumusan Masalah

1. Apakah komponen senyawa dari daun *Psidium guajava* L. memiliki efek inhibisi terhadap enzim VKORC1?
2. Bagaimana interaksi yang terjadi antara pose terbaik dari senyawa fitokimia dari *Psidium guajava* L. terhadap enzim VKORC1?
3. Bagaimana kestabilan interaksi dari kompleks pose terpilih dari senyawa fitokimia *Psidium guajava* L. terhadap VKORC1?

1.3.Tujuan dan Manfaat Penelitian

1. Mengkaji daya inhibisi komponen senyawa dari *Psidium guajava* L. terhadap enzim VKORC1 secara penambatan molekul.
2. Mengkaji interaksi yang terjadi antara pose terbaik dari senyawa *Psidium guajava* L. dengan enzim VKORC1.
3. Menentukan kestabilan interaksi dari kompleks pose terpilih terhadap enzim VKORC1.

1.4.Hipotesis Penelitian

1. Diduga komponen senyawa *Psidium guajava* L. memiliki efek inhibisi yang signifikan terhadap VKORC1.
2. Diduga pose terbaik komponen senyawa dari *Psidium guajava* L dapat membentuk interaksi baik dengan enzim VKORC1.
3. Diduga komponen senyawa *Psidium guajava* L. memiliki kestabilan interaksi tinggi dari kompleks pose yang terpilih terhadap VKORC1 memiliki kestabilan yang tinggi.

1.5.Tempat dan Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan dari bulan Februari – Mei 2022 di Laboratorium Aplikasi Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Raya Soekarno Hatta No. 754 Cibiru Bandung.