

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu di seluruh dunia. Pada tahun 2016, sekitar 17,7 juta orang meninggal setiap harinya, dengan persentase 31 % dari jumlah keseluruhan kematian global (World Health Organization, 2017). Penyakit kardiovaskular diperkirakan akan terus meningkat dan menyebabkan kematian global hingga mencapai 25 juta kasus di tahun 2020. Berdasarkan data dari Institute for Health Metrics and Evaluation (2016), kematian akibat penyakit kardiovaskular mencapai 36,3 % dari total kematian di Indonesia.

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang disebabkan oleh adanya serangkaian gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah, termasuk penyakit jantung koroner, serangan jantung, *stroke*, *deep vein thrombosis* (DVT) (World Health Organization, 2017). Salah satu kondisi yang mengakibatkan terjadinya penyakit kardiovaskular adalah adanya ketidakseimbangan pada sistem hemostatis, yang berperan dalam mengatur pendarahan dan pembekuan darah saat terjadi luka. Hal ini dapat menyebabkan terbentuknya trombus, yang akhirnya mengarah pada penyumbatan pembuluh darah atau dikenal dengan trombosis. Trombosis inilah yang merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular (Nagareddy & Smyth, 2013).

Agen antikoagulan dan enzim fibrinolitik komersil masih banyak digunakan sebagai terapi penyakit kardiovaskular. Namun, penggunaan terapi ini dinilai relatif mahal, spesifisitas yang relatif rendah terhadap fibrin dan beberapa diantaranya dapat menimbulkan efek samping bagi kesehatan seperti pendarahan dan disfungsi saluran cerna. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi terhadap agen fibrinolitik sebagai alternatif terapi kardiovaskular yang lebih murah, efektif, dan aman bagi kesehatan.

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman yang banyak dijumpai di daerah tropis termasuk Indonesia. Pepaya banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat herbal baik dari daun, buah, maupun bijinya. Getah daun *C. papaya* dilaporkan kaya akan enzim papain yang termasuk dalam golongan protease sistein. Enzim proteolitik inilah yang kemungkinan besar berperan dalam kemampuan fibrinolitik dari daun *C. papaya*. Aktivitas fibrinolitik buah *C. papaya* telah dilaporkan secara *in vitro* oleh Jena *et al.* (2017). Oleh karena itu, dilakukan studi lebih lanjut terhadap potensi ekstrak daun *C. papaya* sebagai agen fibrinolitik baik secara *in vitro* dan *in silico* untuk mempelajari mekanisme yang mendasari aktivitas fibrinolitik dari daun *C. papaya*.

1.2 Perumusan Masalah

Daun *C. papaya* dikenal sebagai tanaman herbal yang diyakini sebagian masyarakat Indonesia dapat memperlancar peredaran darah. Dalam penelitian Rohmah & Fickri (2020), daun *C. papaya* dilaporkan memiliki aktivitas antiplatelet, antikoagulan, dan trombolitik. Namun, penelitian terkait aktivitas fibrinolitik dari daun *C. papaya* belum banyak diketahui. Oleh karena itu, perlu

dilakukan evaluasi potensi dari ekstrak daun *C. papaya* sebagai agen fibrinolitik dan mekanisme yang berperan dalam aktivitas fibrinolitik baik secara *in vitro* maupun *in silico*.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini yaitu melakukan uji terhadap potensi dari daun *C. papaya* sebagai agen fibrinolitik.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini, yaitu:

1. Menguji aktivitas degradasi gumpalan darah secara kuantitatif berdasarkan perubahan berat gumpalan darah, analisis spektrofotometri, dan perhitungan jumlah sel darah merah yang terlepas.
2. Menguji aktivitas fibrinolitik secara *in vitro* melalui uji *fibrin plate assay*.
3. Memprediksi situs pemotongan oleh enzim proteolitik papain dari daun *C. papaya* terhadap kompleks fibrin secara *in silico*.
4. Mengevaluasi interaksi kompleks enzim-substrat yang terbentuk dari simulasi *molecular docking*, serta memprediksi energi ikatan dan konstanta disosiasi secara *in silico*.