

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah kondisi yang tidak dapat disembuhkan dan secara bertahap merusak daya ingat serta kemampuan kognitif, sehingga mengganggu kemampuan individu untuk menjalankan aktivitas sehari-hari dengan efektif. Sebagai penyebab utama demensia, penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, seperti kesulitan membaca, menulis, berbicara, dan melakukan tugas-tugas harian. Alzheimer paling sering terjadi pada individu berusia di atas 60 tahun, dengan sekitar 3% kasus dialami oleh pria dan wanita berusia 65 hingga 74 tahun (Alhumaidi *et al.*, 2020).

Salah satu penyebab pada penyakit Alzheimer adalah kerusakan atau hilangnya sel-sel saraf serta penyusutan jaringan di bagian depan dan samping otak. Kondisi ini dipicu oleh berbagai faktor, seperti reaksi inflamasi (peradangan), penumpukan protein yang tidak normal di otak (plak amiloid), kerusakan struktur protein, serta terbentuknya simpul atau kusut serat saraf yang tidak normal.

Penyakit Alzheimer merupakan akibat yang paling umum dari gangguan fungsi asetilkolin. *Asetilkolinesterase* (AChE) merupakan enzim yang berfungsi sebagai katalis dalam proses penguraian asetilkolin (ACh) menjadi bentuk yang tidak aktif, yakni asetat dan kolin. Aktivitas enzim ini dapat diukur untuk mengetahui tingkat akumulasi ACh dalam tubuh. Pada pasien Alzheimer, aktivitas AChE cenderung meningkat. Oleh karena itu, senyawa yang mampu menghambat kerja enzim AChE memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat Alzheimer (Kitphati, 2012). Galantamin, rivastigmin, dan donepezil merupakan beberapa jenis obat yang dapat berfungsi sebagai inhibitor asetilkolinesterase. Donepezil telah digunakan sebagai pengobatan utama untuk penyakit Alzheimer selama hampir 20 tahun (Thakur AJ, *et al.*, 2018).

Terapi yang ada saat ini hanya mengobati gejala penyakit dan belum berhasil mengatasi gangguan neurodegeneratif (NDD) (Pardo-Moreno, T., García-Morales, V., Suleiman-Martos, S. *et al.*, 2023). Dalam pengobatan penyakit Alzheimer (AD) (Alov, P. *et al.*, 2022, Tzvetkov, N. T., & Atanasov, A. G. 2018), donepezil, galantamin, rivastigmin, dan takrin berfungsi sebagai inhibitor *asetilkolinesterase* (AChE). Namun, obat-obatan ini memiliki efek samping pada sistem pernapasan, peredaran darah, dan saluran pencernaan (Schedin-Weiss, S. *et al.*, 2017). Oleh karena itu, pencarian agen terapeutik baru yang memiliki efek samping minimal sangat penting dilakukan. Mengidentifikasi senyawa bioaktif dalam produk alami merupakan salah satu pendekatan yang menjanjikan untuk membantu mengatasi permasalahan ini (Gnanaraj. *et al.*, 2022). Pencarian yang dilakukan adalah dengan cara melakukan pendekatan melalui *Drug Design Method* pada senyawa turunan flavonoid yang diduga dapat menjadi salah satu kandidat inhibitor untuk enzim *Achetylcholinesterase* (AChE).

Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang paling umum ditemukan pada tumbuhan dan termasuk dalam kelas senyawa aromatik alami yang luas. Flavonoid memiliki struktur kimia khas berupa rangkaian C6-C3-C6, yang terdiri atas dua cincin aromatik (cincin A dan B) yang terhubung melalui rantai tiga atom karbon, yang biasanya membentuk cincin heterosiklik ketiga (cincin C) (Ekalu, A., & Habila, J. D. 2020). Perubahan pada struktur dasar ini menghasilkan berbagai subkelas senyawa flavonoid, seperti flavanon, isoflavon, flavon, flavanol (katekin), chalcone, flavonol, dan antosianin (Tukur, A. R., Habila, J. D., Ayo, R. G. O., & Lyun, O. R. A. (2022), Ahmadi, F. I., Fathollahi, R., & Dastan, D. (2022), Uttu, A. J., Sallau, M. S., Iyun, O. R. A., & Ibrahim, H. (2022). Flavonoid dipilih dalam penelitian ini karena telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis yang relevan dengan mekanisme patofisiologi penyakit Alzheimer, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan agen neuroprotektif (Ekalu, A., & Habila, J. D. 2020). Aktivitas antioksidan flavonoid dapat menghambat stres oksidatif, salah satu faktor kunci dalam neurodegenerasi. Selain itu, kemampuan flavonoid dalam

memodulasi enzim, reseptor saraf, dan jalur sinyal intraseluler menjadikan mereka kandidat potensial dalam pengembangan terapi neurodegeneratif.

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk mengevaluasi potensi interaksi molekuler antara berbagai senyawa flavonoid dengan target protein terkait Alzheimer yakni protein *asetilkolinesterase* (AChE). Pemilihan flavonoid dalam studi ini didasarkan pada sifat kimianya yang dapat dimodelkan secara komputasi dan kemampuannya menembus sawar darah otak, dua aspek krusial dalam pengembangan obat Alzheimer yang efektif dan selektif. Dengan demikian, eksplorasi flavonoid melalui pendekatan *in silico* diharapkan dapat memberikan pemahaman awal terhadap afinitas dan mekanisme interaksi molekuler mereka terhadap protein *asetilkolinesterase* dalam penyakit Alzheimer.

1.2 Rumusan Masalah

1. Adakah senyawa turunan flavonoid yang dapat menjadi senyawa kandidat penghambat aktivitas enzim *asetilkolinesterase* (AChE)?
2. Bagaimana aktivitas inhibisi senyawa kandidat berbasis senyawa-senyawa turunan flavonoid secara *in silico*?

1.3 Tujuan

1. Untuk menganalisis senyawa turunan flavonoid yang dapat menjadi senyawa kandidat penghambat aktivitas enzim *asetilkolinesterase* (AChE) sebagai upaya terapi untuk penyakit Alzheimer.
2. Untuk menelaah aktivitas inhibisi senyawa kandidat berbasis senyawa-senyawa turunan flavonoid secara *in silico*.

1.4 Manfaat

Diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi senyawa turunan flavonoid sebagai kandidat inhibitor enzim *asetilkolinesterase* (AChE) untuk terapi penyakit Alzheimer.