

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling sering terjadi dan menyumbang sekitar 60–80% dari seluruh kasus demensia di dunia (Khan *et al.*, 2020). Penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, terutama gangguan memori, serta perubahan perilaku yang berlangsung secara progresif. Jumlah penderita Alzheimer di dunia terus meningkat dari tahun ke tahun, terutama seiring dengan bertambahnya usia populasi, sehingga penyakit ini menjadi salah satu permasalahan kesehatan yang cukup serius (Zrouri *et al.*, 2023).

Salah satu pendekatan terapi yang banyak digunakan adalah dengan menghambat enzim kolinesterase, seperti *acetylcholinesterase* (AChE) dan *butyrylcholinesterase* (BChE), yang berperan dalam proses degradasi asetilkolin. Dengan menghambat enzim tersebut, kadar asetilkolin di sinaps dapat dipertahankan sehingga fungsi kognitif pasien dapat sedikit membaik (Zrouri *et al.*, 2023). Namun, obat-obatan yang saat ini digunakan, seperti donepezil dan rivastigmin, umumnya hanya memberikan efek simptomatik dan belum mampu menghentikan perkembangan penyakit (Khan *et al.*, 2020). Selain itu, penggunaannya juga dapat menimbulkan efek samping tertentu (Khan *et al.*, 2020). Kondisi ini menunjukkan bahwa masih diperlukan upaya untuk menemukan alternatif terapi yang lebih efektif dan aman.

Salah satu yang mulai banyak dikembangkan adalah pemanfaatan senyawa alami. Senyawa dari bahan alam diketahui memiliki aktivitas biologis yang beragam dan umumnya memiliki efek samping yang lebih rendah. Kuersetin, misalnya, merupakan flavonoid yang cukup banyak diteliti karena memiliki aktivitas neuroprotektif, baik sebagai antioksidan, antiinflamasi, maupun sebagai penghambat enzim kolinesterase (Ademosun *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2020). Selain itu, kuersetin juga dilaporkan mampu menghambat agregasi

amyloid- β dan menurunkan stres oksidatif yang berperan dalam perkembangan Alzheimer (Khan *et al.*, 2020).

Selain kuersetin, senyawa lain seperti kurkumin dan gedunin juga menunjukkan potensi yang cukup menjanjikan. Kurkumin diketahui memiliki aktivitas biologis yang berkaitan dengan mekanisme penyakit Alzheimer, seperti aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berperan dalam patogenesis penyakit tersebut (Zrouri *et al.*, 2023). Selain itu, kurkumin juga dilaporkan memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein target berdasarkan pendekatan *in silico*, salah satunya terhadap transthyretin (Kim & Ryu, 2016). Sementara itu, gedunin sebagai senyawa golongan limonoid masih relatif jarang diteliti dalam konteks Alzheimer. Meskipun demikian, gedunin juga dilaporkan menunjukkan potensi interaksi dengan target protein berdasarkan pendekatan *in silico*, sebagaimana ditunjukkan dalam analisis molecular docking yang dilakukan oleh (Zrouri *et al.*, 2023). Secara keseluruhan, ketiga senyawa tersebut menunjukkan peluang untuk dikembangkan sebagai terapi yang bersifat multitarget dalam penanganan penyakit Alzheimer.

Namun demikian, meskipun berbagai penelitian telah melaporkan potensi senyawa alami sebagai inhibitor enzim kolinesterase, masih terdapat beberapa keterbatasan dalam pengembangannya (Ademosun *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2020). Salah satu tantangan utama adalah keterbatasan sifat farmakokinetik senyawa aktif, termasuk bioavailabilitas yang rendah serta hambatan penetrasi ke sistem saraf pusat akibat adanya blood-brain barrier (BBB), yang secara umum menjadi kendala dalam pengembangan obat untuk penyakit Alzheimer (Khan *et al.*, 2020). Selain itu, penelitian yang secara khusus membandingkan aktivitas derivat berbagai senyawa terhadap enzim butyrylcholinesterase masih relatif terbatas, padahal enzim ini memiliki peran yang semakin penting terutama pada tahap lanjut penyakit Alzheimer (Zrouri *et al.*, 2023). Kondisi ini menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengembangkan kandidat inhibitor BChE yang tidak hanya selektif, tetapi juga memiliki efektivitas yang lebih optimal.

Seiring dengan perkembangan teknologi, metode *in silico* seperti molecular docking dapat digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan protein target secara lebih cepat dan efisien. Pendekatan ini juga dapat dikombinasikan dengan prediksi ADMET untuk memberikan gambaran awal terkait sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa (Zrouri *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi dan membandingkan potensi derivat kuersetin, kurkumin, dan gedunin sebagai inhibitor enzim *butyrylcholinesterase* melalui pendekatan *in silico*, sehingga diharapkan dapat memberikan informasi awal dalam pengembangan kandidat terapi Alzheimer yang lebih efektif dan aman.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana aktivitas penghambatan enzim BChE (*butyrylcholinesterase*) oleh kuersetin, kurkumin, gedunin serta turunannya berdasarkan hasil analisis *in silico* terhadap potensi pencegahan penyakit Alzheimer?
2. Bagaimana perbandingan efektivitas kuersetin, kurkumin, gedunin dan turunannya sebagai inhibitor enzim BChE (*butyrylcholinesterase*) berdasarkan analisis *in silico*, khususnya dalam menentukan senyawa dengan afinitas ikatan terbaik?
3. Bagaimana perbandingan afinitas ikatan senyawa uji dengan senyawa pembanding terhadap enzim BChE (*butyrylcholinesterase*) berdasarkan hasil *molecular docking*, khususnya pada senyawa dengan afinitas ikatan terbaik?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui aktivitas penghambatan enzim BChE (*butyrylcholinesterase*) oleh kuersetin, kurkumin, gedunin serta turunannya melalui analisis *in silico* sebagai upaya pencegahan penyakit Alzheimer.
2. Membandingkan efektivitas kuersetin, kurkumin, gedunin dan turunannya sebagai inhibitor enzim BChE (*butyrylcholinesterase*) berdasarkan analisis *in silico*, khususnya dalam menentukan senyawa dengan afinitas ikatan terbaik.

3. Menganalisis dan membandingkan afinitas ikatan senyawa uji dengan senyawa pembanding terhadap enzim BChE (*butyrylcholinesterase*) berdasarkan analisis *molecular docking*, khususnya pada senyawa dengan afinitas ikatan terbaik.

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran ilmiah yang lebih mendalam mengenai potensi senyawa alami, seperti kuersetin, kurkumin, gedunin, dan turunannya, sebagai penghambat enzim BChE melalui pendekatan *in silico*. Selain itu, hasil yang diperoleh diharapkan mampu menunjukkan senyawa dengan kemampuan ikatan terbaik sehingga dapat dipertimbangkan sebagai kandidat utama dalam pengembangan terapi Alzheimer. Penelitian ini juga diharapkan menjadi dasar awal bagi studi lanjutan, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, serta berkontribusi dalam pengembangan obat berbasis bahan alam yang lebih efektif, aman, dan memiliki nilai inovasi di bidang pengobatan Alzheimer.

