

BAB I. PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer adalah penyakit demensia yang paling umum dan banyak terjadi. Kasus demensia yang ada di dunia telah mencapai lebih dari 45 juta dan diprediksi pada tahun 2050 akan mengalami kenaikan sekitar tiga kali lipat. Demensia merupakan sindrom yang ditandai dengan adanya gangguan fungsi otak, seperti berkurangnya daya ingatseseorang, disorientasi, penurunan komprehensif, ketidakmampuan dalam hal menghitung, ketidakmampuan dalam berbicara, serta manifestasi lainnya (Holtzman *et al.*, 2011). Alzheimer merupakan penyakit yang termasuk ke dalam bentuk umum dari demensia, karena sekitar 60%-80% dari kasus demensia adalah Alzheimer. Data pada tahun 2016 menunjukkan bahwa kasus Alzheimer di Indonesia mencapai 1,2 juta jiwa (WHO, 2021). Berdasarkan laporan Alzheimer's Association tahun 2020 dilaporkan bahwa kasus meninggal yang disebabkan oleh Alzheimer pada tahun 2018 mencapai 122 ribu jiwa. Di Amerika Alzheimer termasuk kedalam urutan keenam penyebab utama kematian. Penyakit Alzheimer merupakan penyakit demensia kronis yang bergantung pada usia > 60 tahun (Apriali *et al.*, 2022).

Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan adanya deposisi amiloid, neurofibrillary, disfungsi sinaptik, dan kematian sel saraf. Patofisiologi utama dari neurodegeneratif yaitu adanya produksi yang berlebihan atau akumulasi β -amiloid ($A\beta$), yang memiliki beberapa efek merusak pada aktivitas sinaptik. $A\beta$ dihasilkan dari protein prekursor amiloid (APP) melalui pembelahan proteolitik oleh enzim pembelahan APP situs-1 atau β -secretase 1 yang disebut *beta-site amyloid precursor protein (APP)-cleaving enzyme 1 (BACE 1)* (Das *et al.*, 2017).

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu akibat dari gangguan fungsi asetilkolin. Asetilkolinesterase (AChE) merupakan enzim yang berfungsi sebagai katalisator pada pemecahan asetilkolin (ACh) menjadi bentuk yang tidak aktif yaitu asetat dan kolin. Pengukuran aktivitas enzim AChE dapat menggambarkan akumulasi ACh dalam tubuh. Pada penderita Alzheimer aktivitas enzim asetilkolinesterase akan lebih besar jika dibandingkan

dengan orang normal. Senyawa yang dapat menghambat aktivitas enzim AChE diperkirakan memiliki potensi sebagai obat Alzheimer (Kitphati, 2012).

Terapi farmakologi untuk Alzheimer pada saat ini hanya berfungsi untuk mengurangi gejala saja dan tidak berpengaruh pada perkembangan penyakit Alzheimer. Untuk itu upaya terapi untuk Alzheimer dilakukan dengan terapi neurogeneratif pada fase awal sebelum manifestasi klinik (Bachurin *et al.*, 2017). Salah satu protein yang digunakan sebagai target dalam penemuan obat untuk Alzheimer yaitu protein BACE1. Protein BACE1 ini berperan dalam proses pembentukan A β , sehingga apabila suatu senyawa dapat menghambat protein BACE1, maka diperkirakan senyawa tersebut berpotensi untuk digunakan dalam terapi Alzheimer (Coimbra *et al.*, 2018).

Beberapa obat yang digunakan untuk terapi Alzheimer adalah donepezil, memantine dan rivastigmine. Donepezil dan rivastigmine yang merupakan penghambat AChE, mampu menstabilkan atau memperlambat penurunan fungsi kognitif, perilaku, dan perubahan menyeluruh dibandingkan dengan pemberian obat placebo. Tidak ada bukti yang jelas tentang adanya perbedaan efikasi dari kedua obat ini (Reubun *et al.*, 2020). Obat-obatan tersebut memiliki efek samping berupa gejala gastroenteritis, pusing, sinus bradikardia, dan perpanjangan interval pada pengukuran elektrokardiogram yang paling sering dilaporkan. Dilaporkan juga donepezil dapat menyebabkan blok atrioventrikular III dan sindrom interval pada elektrokardiogram, yang menunjukkan bahwa donepezil mempengaruhi sistem konduksi jantung (Jia *et al.*, 2017). Oleh karena itu, dengan tingginya resiko efek samping dari obat-obatan tersebut perlu dilakukan upaya penemuan obat baru berbasis herbal dengan harapan dapat mengurangi paparan efek samping dari pemberian obat. Salah satu cara yaitu dengan memanfaatkan tanaman obat mengingat alam menyediakan sumber bahan kimia yang melimpah yang dapat dievaluasi jenis senyawa aktifnya untuk pengembangan obat.

Tanaman Sereh dapur adalah salah satu tanaman yang dikenal sebagai tanaman obat. Senyawa aktif yang ada di dalamnya berupa metabolit sekunder seperti senyawa-senyawa flavonoid, alkaloid, asam fenolat, dan juga beberapa senyawa aktif lainnya. Ada 25 senyawa aktif tanaman sereh yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu: metilheptenon, linalool, α -bergamoten, β -kariofilen, Δ -kadinen, sitronelol, geraniol, asam palmitate,

hidroksidehidromatol, kumaran, asam benzoat, etil linoleate, hidroksimetilfurfural, heksadekanol, sabinen, miren, borneol, bornil asetat, geranilformat, sitronelil asetat, dipenten, farnesol, α -terpinyl asetat, β -pelandrene, dan p-simen (Verawati *et al.*, 2013; Yuliningtyas *et al.*, 2019; Cortes-Torres *et al.*, 2023).

Penemuan obat baru merupakan proses yang panjang dan mahal. Diperkirakan penemuan senyawa obat baru sampai uji klinik membutuhkan waktu lebih dari 14 tahun. Rentang waktu ini lebih singkat dibanding penemuan obat baru di masa lalu yang menghabiskan waktu sampai puluhan bahkan ratusan tahun. Rentang waktu tersebut dipercepat karena adanya teknologi yang berkembang saat ini, yang dikenal sebagai *Computer Aided Drug Design (CADD)*. Teknologi CADD mendorong pengembangan obat berdasarkan informasi obat dan penyakit yang sudah ada (*Structure Base Drug Design dan Ligand Base Drug Design*), dikombinasikan dengan masukan dari berbagai disiplin ilmu yang menunjang. Teknologi ini menggunakan model matematika dan simulasi *In Silico* berdasarkan evaluasi resiko potensi keamanan obat dan rancangan eksperimental dari percobaan-percobaan baru (Aparoy *et al.*, 2012). Obat adalah molekul kecil organik yang mengaktifasi atau menghambat fungsi dari reseptor sehingga menimbulkan efek terapeutik. Secara mendasar rancangan obat baru melibatkan rancangan molekul kecil yang komplementer dalam bentuk dan muatan terhadap target reseptor tempat obat tersebut berinteraksi dan terikat. Kemajuan pesat di bidang ini mempermudah pencarian data struktur protein target. CADD digunakan untuk identifikasi calon obat aktif, memilih dan mengoptimalkan senyawa induk (Suhud, 2015). Pada dekade terakhir ini, teknik yang tersedia untuk rancangan obat yang rasional semakin bervariasi dan terpercaya. Teknik komputasi yang dapat menganalisis hubungan struktur kimia, sifat-sifat kimia fisika dan aktivitas biologis semakin berkembang, tersedia bermacam jenis perangkat lunak yang dapat digunakan sebagai alat untuk memperpendek jalur penemuan obat baru. Salah satu metode yang digunakan dalam proses penapisan obat adalah menggunakan pencarian berbasis struktur yaitu dengan *molecular* penambatan molekul (Meng *et al.*, 2011; Fan *et al.*, 2019).

Penambatan molekul senyawa-senyawa bioaktif dalam tumbuhan *Cymbopogon citratus* dilakukan terhadap dua protein target yaitu AChE dan BACE 1. Sebagai senyawa

pembandingan digunakan senyawa-senyawa obat yang saat ini dianggap potensial sebagai obat rutin yang digunakan penderita demensia, yaitu *donepezil*, *memantine*, dan *rivastigmine*. Bersamaan dengan itu juga dilakukan analisis *druglikeness* dari senyawa-senyawa tersebut. Tujuan penelitian ini adalah agar kita dapat mengetahui senyawa bioaktif didalam bahan alam tanaman sereh yang mempunyai ikatan kompleks dengan reseptor AChE dan BACE 1, yang kemudian akan digunakan sebagai kandidat senyawa dalam pembuatan obat baru untuk penyakit Alzheimer.

