

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah jenis demensia, yang merupakan penyakit neurodegeneratif terkait usia yang menyerang hampir setiap lima orang (pada mayoritas orang yang berusia lebih dari 80 tahun) di seluruh dunia (Arya *et al.*, 2021). *Alzheimer's Disease International* (ADI) memperkirakan bahwa 75% penderita demensia tidak terdiagnosis secara global, dan angka tersebut diperkirakan meningkat menjadi 90 persen di beberapa negara berpenghasilan rendah dan menengah. Menurut angka terbaru dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), jumlah orang yang hidup dengan demensia diperkirakan mencapai 55 juta pada tahun 2019 dan diperkirakan akan meningkat menjadi 139 juta pada tahun 2050 (Gauthier *et al.*, 2022). Penyakit Alzheimer menyebabkan orang terasingkan dan terkucilkan dari kehidupan sosial dan profesional mereka. Penyakit Alzheimer penyebab pada 60-80% kasus demensia, bahkan penyakit Alzheimer ini juga dapat menjadi penyebab utama kematian pasien (Nowak *et al.*, 2021).

Terapi farmakologi untuk penyakit Alzheimer dapat dilakukan dengan menggunakan obat. Salah satu pendekatan untuk pengobatan penyakit Alzheimer adalah melalui peningkatan neurotransmisi kolinergik di otak dengan menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam memecah *neurotransmitter* asetilkolin. Hal ini dapat dilakukan dengan kelas obat yang dikenal sebagai penghambat kolinesterase, misalnya donepezil. Donepezil, bekerja dengan mencegah pemecahan asetilkolin melalui hambatan enzim asetilkolinesterase yang berperan dalam memecah asetilkolin menjadi kolin dan asam asetat. Setelah enam bulan pengobatan, donepezil menunjukkan manfaat yang signifikan, namun penggunaan donepezil menyebabkan efek samping seperti pusing, mengantuk, mual dan muntah. Meskipun efek samping ini ringan tetapi dapat menyebabkan orang berhenti minum obat (Birks & Harvey, 2018).

Obat untuk Alzheimer selain mampu untuk menstabilkan kinerja kognitif atau mempertahankan aktivitas sehari-hari juga harus mempertimbangkan faktor biaya secara keseluruhan. Penggunaan Donepezil tampaknya memiliki biaya yang netral (Birks & Harvey, 2018). Dalam beberapa studi, monoterapi Donepezil pada penderita Alzheimer telah terbukti lebih murah dan dapat ditoleransi sebagai terapi lini pertama dibandingkan dengan galantamine dan rivastigmine (Chang *et al.*, 2022).

Pengobatan terhadap penyakit Alzheimer tidak hanya menggunakan obat sintetis saja, tetapi juga dapat menggunakan bahan alam. Beberapa tanaman diketahui memiliki potensi terhadap pengobatan Alzheimer, salah satunya adalah

tanaman *G. biloba* L. Tanaman ini telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai terapi suportif dan pencegahan gangguan kognitif. Sediaan daun *G. biloba* L. umumnya digunakan dalam pengobatan penyakit sistem saraf pusat seperti penyakit Alzheimer dan defisit kognitif. *G. biloba* L. memiliki efek farmakologi sebagai anti-agregasi (anti-PAF) dan nootropik (pro-kognitif) (Nowak *et al.*, 2021). Daun *Ginkgo biloba* L. merupakan salah satu obat herbal yang populer dan tercatat dalam *Chinese Pharmacopoeia* (edisi 2015). Ekstrak *Ginkgo biloba* L. telah digunakan secara terapeutik selama bertahun-tahun untuk mengobati gejala seperti penurunan kognitif dan penurunan memori (Liu *et al.*, 2020).

Studi klinis mengenai ekstrak daun *Ginkgo biloba* L. (EGb) untuk pengobatan penyakit Alzheimer telah dilakukan sejak tahun 1980. Namun, mekanisme kerja *Ginkgo biloba* L. dan manfaatnya pada pengobatan penyakit Alzheimer masih kontroversial (Liu *et al.*, 2020). Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai kegunaan *Ginkgo biloba* L. dalam pengobatan penyakit Alzheimer masih perlu dilakukan. Seiring dengan kemajuan teknologi, proses pencarian kandidat obat dapat dilakukan menggunakan program atau aplikasi komputer melalui studi *in-silico*, dengan melakukan penambatan molekuler, analisis kesesuaian kandidat obat dengan aturan lima Lipinski dan pemeriksaan sifat-sifat farmakokinetik serta prediksi toksisitas. Penambatan molekuler merupakan proses skrining sebelum pengujian secara *in-vitro* maupun *in-vivo*. Metode ini memiliki waktu yang relatif pendek dengan biaya yang murah dan dapat memberikan gambaran awal potensi suatu senyawa sebagai kandidat obat. SwissADME digunakan untuk mengetahui sifat-sifat farmakokinetik dan menganalisis sifat mirip obat berdasarkan aturan lima Lipinski dari senyawa aktif *Ginkgo biloba* L. yang utama (Rout *et al.*, 2022; Zeng *et al.*, 2021). Di samping itu, uji toksisitas dilakukan dengan menggunakan ProTox-II yang merupakan metode alternatif yang tidak memerlukan penggunaan hewan coba dalam pengerjaannya, sehingga mengurangi biaya dan waktu (Erhirhie *et al.*, 2018).

Metode penambatan molekuler, analisis kesesuaian kandidat obat dengan aturan lima Lipinski dan pemeriksaan sifat-sifat farmakokinetik serta prediksi toksisitas pada *Ginkgo biloba* L. sebagai anti-Alzheimer ini dilakukan karena belum terdapat studi yang menggunakan metode tersebut pada tanaman *Ginkgo biloba* L. melalui mekanisme sebagai penghambat kolinesterase. Studi yang dilakukan oleh Zeng *et al.*, 2021 juga melakukan penambatan molekuler, analisis kesesuaian kandidat obat dengan aturan lima Lipinski dan pemeriksaan sifat-sifat farmakokinetik pada tanaman *Ginkgo biloba* L., namun mekanisme yang ditargetkan adalah β -amiloid dan tau patologi, serta pada penelitiannya tidak dilakukan uji toksisitas (Zeng *et al.*, 2021).

Dari penjelasan di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa aktif yang utama dari tanaman *Ginkgo biloba* L. secara *in-silico*, dengan

mekanisme sebagai penghambat kolinesterase menggunakan pembanding donepezil sebagai obat standarnya, serta memprediksi sifat mirip obat, profil farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif tersebut agar dapat memilih kandidat obat yang ideal.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif dari tanaman *Ginkgo biloba* L. mempunyai potensi sebagai penghambat kolinesterase, jika dilihat dari nilai energi afinitas dan interaksi molekulernya?
2. Bagaimana sifat mirip obat dan profil farmakokinetik dari senyawa aktif pada tanaman *Ginkgo biloba* L. sebagai kandidat obat?
3. Bagaimana toksisitas dari senyawa aktif pada tanaman *Ginkgo biloba* L. sebagai kandidat obat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui potensi senyawa aktif dari tanaman *Ginkgo biloba* L., melalui mekanisme sebagai penghambat kolinesterase melalui metode penambatan molekuler.
2. Untuk memprediksi sifat mirip obat dan profil farmakokinetik dari senyawa aktif pada tanaman *Ginkgo biloba* L. sebagai kandidat obat menggunakan SwissADME.
3. Untuk memprediksi toksisitas dari senyawa aktif pada tanaman *Ginkgo biloba* L. sebagai kandidat obat menggunakan ProTox-II.

1.4 Manfaat

1. Bagi penulis, penelitian ini dapat memberikan landasan ilmiah mengenai potensi, sifat mirip obat, profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif tanaman *Ginkgo biloba* L. untuk pengobatan penyakit Alzheimer berdasarkan studi *in-silico*.
2. Bagi universitas, penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi terkait studi *in-silico* agar dapat menjadi gambaran bagi mahasiswa lain yang ingin melakukan penelitian yang serupa dan menjadi dokumentasi bagi universitas.
3. Bagi masyarakat, penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwa senyawa aktif tanaman *Ginkgo biloba* L. memiliki potensi sebagai penghambat kolinesterase seperti donepezil (obat standar untuk penyakit Alzheimer), sehingga dapat memberikan alternatif pengobatan pada penyakit Alzheimer dengan efikasi yang lebih baik dan toksisitas yang lebih ringan.