

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit parkinson merupakan penyakit neurogeneratif sistem saraf pusat terbanyak kedua setelah alzheimer yang dapat mengganggu sistem motorik tubuh (R Desai et al., 2019). Parkinson memiliki gejala yang paling umum yaitu tremor yang konsisten, rigiditas, dan bradikinesia (Jawd et al., 2021; Solayman et al., 2017) (Jawd et al., 2021; Solayman et al., 2017).

Parkinson dapat menyerang 1-2% orang dengan lanjut usia (Klemann et al., 2017). Secara global prevalensi orang dengan parkinson meningkat dua kali lipat sejak 25 tahun terakhir, pada tahun 2019 terdapat 8,5 juta orang menderita parkinson dan angka ini diperkirakan akan terjadi peningkatan 50% kasus parkinson pada tahun 2030. Penyakit parkinson ini menyebabkan sekitar 81% kecacatan dan 329.000 kematian sejak tahun 2000 (WHO, 2022).

Pengobatan Parkinson saat ini hanya bersifat simptomatik jangka panjang untuk meningkatkan kualitas hidup penderita (DiPiro et al., 2020). Pengobatan menggunakan levodopa (L-DOPA/3,4-dihydroxy-L-phenylalanine) yang dikombinasikan dengan obat penghambat lain untuk memperpanjang bioavailabilitas L-DOPA di otak. Obat penghambat lain seperti penghambat *Monoamine Oksidase B* (MAO-B), dan penghambat *Catechol-O-Methyltransferase* bertujuan mencegah dipecahnya L-DOPA oleh enzim MAO-B dan COMT sehingga dapat mencegah ambilan kembali (*re-uptake*) dopamine ke ujung saraf adrenergik (Jankovic & Tan, 2020; Solayman et al., 2017).

Penghambat COMT yang tersedia saat ini dikaitkan dengan resiko efek samping yang merugikan pada penggunaan jangka panjang, Salah satu penghambat COMT yaitu Entacapone diketahui memiliki efek samping yang dapat mengganggu kualitas hidup penderita dengan memperburuk efek samping dopaminergik yaitu dyskinesia. Oleh karena itu perlu dilakukan pencarian obat baru dari bahan alam sebagai alternatif obat antiparkinson. Penemuan obat dari bahan alam memainkan peran yang menjanjikan untuk mengurangi efek samping dari penggunaan obat sintesis dalam pengobatan penyakit parkinson khususnya untuk menghambat kerja enzim COMT (DiPiro et al., 2020; Scott, 2016).

Saat ini terdapat beberapa bahan alami yang berpotensi sebagai penghambat COMT yang menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pendekatan secara *in-silico* seperti furaf flavonoid dari *Pongamia pinnata* L. (Gnanaraj et al., 2022), sesquiterpen dan alkaloid dari *Withania somnifera* L. (Rath et al., 2021; Saleem et al., 2020), terpenoid, dan flavonoid dari berbagai tumbuhan (Rahman et al., 2022).

Salah satu tanaman yang diprediksikan memiliki potensi sebagai obat antiparkinson yaitu tanaman manggis yang memiliki senyawa turunan fenolik terutama senyawa xanthone. Senyawa xanthone dianggap sebagai senyawa

terbanyak yang terdapat dalam tanaman manggis. Senyawa ini memiliki efek farmakologis salah satunya adalah aktivitas antineurogeneratif terhadap beberapa penyakit seperti alzheimer dengan menghambat enzim asetikolinesterase (AChE) (Do & Cho, 2020). Beberapa xanthone ini juga telah diidentifikasi memiliki aktivitas neuroprotektif dan menghambat perkembangan penyakit parkinson (Yang et al., 2017).

Sebanyak enam senyawa xanthone yaitu  $\alpha$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin, 3-isomangostin, 8-deoxygartanin, garcinone C dan mangostanol telah berhasil diisolasi dari ekstrak air dan metanol dari batang, kulit, dan kelopak bunga tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.) (Khaw et al., 2020). Hasil uji *in-vitro* diketahui ekstrak metanol dari batang, kulit, dan kelopak bunga tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.) memiliki senyawa xanthone terbesar yaitu  $\alpha$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin diketahui memiliki aktivitas penghambatan terhadap acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 0,90 dan 0,37  $\mu$ g/ml. Namun studi mengenai aktivitas senyawa xanthone yang merupakan senyawa aktif dari tanaman *Garcinia mangostana* L. sebagai penghambat enzim *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) hingga saat ini belum dilakukan.

Pesatnya perkembangan teknologi dalam penemuan dan pengembangan obat baru secara komputasi sehingga menjadikan penemuan kandidat obat dapat dilakukan melalui studi *in-silico*, termasuk penemuan obat antiparkinson. Studi *in-silico* melalui molekuler docking dan simulasi dinamika molekuler bermanfaat untuk menyaring interaksi antara aktivitas terapi potensial (*ligan*) terhadap target molekuler (*reseptor*) dalam lingkungan yang dinamis dan sebagai awal pengembangan obat antiparkinson dari senyawa aktif tanaman *Garcinia mangostana* L. (manggis). Pengujian secara *in-silico* dalam desain dan penemuan obat ini memainkan peran yang sangat signifikan dalam keberlangsungan tahap preklinis hingga tahap klinis (Chikhale, 2020; Makatita & Wardhani, 2020; Moradi et al., 2022).

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas farmakologis dari senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.) secara *in-silico* melalui mekanisme penghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) dan dinamika molekulernya untuk penyakit parkinson. Studi ini akan bermanfaat untuk memberikan gambaran dan informasi awal penemuan obat baru mengenai potensi suatu senyawa aktif dari tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebelum dilanjutkan ke studi *in-vitro* dan *in-vivo*.

## 1.2 Rumusan masalah

1. Apakah senyawa aktif tanaman *Garcinia mangostana* L. memiliki potensi antiparkinson melalui mekanisme penghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) ditinjau dari energi afinitas penambatan?
2. Apakah senyawa aktif tanaman *Garcinia mangostana* L. memiliki kesamaan interaksi molekuler dengan Entacapone?
3. Apakah senyawa aktif tanaman *Garcinia mangostana* L. memiliki potensi antiparkinson dengan mekanisme penghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) ditinjau dari nilai RMSD dan RMSF melalui dinamika molekuler?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui potensi antiparkinson dari senyawa aktif tanaman *Garcinia mangostana* L. melalui mekanisme penghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) ditinjau dari energi afinitas penambatan.
2. Untuk mengetahui kesamaan interaksi molekuler senyawa aktif dari tanaman *Garcinia mangostana* L. dibandingkan dengan Entacapone.
3. Untuk mengetahui potensi antiparkinson dari senyawa aktif tanaman *Garcinia mangostana* L. melalui mekanisme penghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) ditinjau dari nilai RMSD dan RMSF melalui dinamika molekuler.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bagi Peneliti

Diharapkan dapat menjadi acuan atau referensi terhadap penelitian-penelitian terkait topik ini selanjutnya dan dapat menjadi rujukan untuk mengembangkan penelitian ini secara in-vitro dan in-vivo.

### 1.4.2 Bagi Pembaca

Diharapkan dapat memberi wawasan tambahan kepada pembaca mengenai potensial senyawa aktif dari tanaman *Garcinia mangostana* L. memiliki potensi menghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) untuk obat parkinson yang nantinya akan dapat dimanfaatkan lebih lanjut sebagai preservatif dan terapi pendukung penyakit parkinson maupun digunakan dalam pengembangan obat dari bahan alam.

### 1.4.3 Bagi Institusi

Diharapkan dapat menjadi informasi mengenai potensial senyawa aktif dari tanaman *Garcinia mangostana* L. memiliki potensi menghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) untuk obat parkinson.

### 1.5 Hipotesa

Secara in-silico senyawa aktif dari tanaman *Garcinia mangostana* L. memiliki potensi sebagai antiparkinson dengan menghambat *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT).