

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit parkinson (PP) merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang umumnya terjadi dan menempati peringkat kedua setelah penyakit alzheimer. Diketahui bahwa sekitar 0,3% dari populasi umum mengalami PP. Dokter James Parkinson menggambarkan penyakit ini sebagai "*shaking palsy*". Dampak degeneratif terhadap mobilitas dan kendali otot dapat diamati melalui gejala yang sekarang dikenal sebagai tiga tanda utama PP, yaitu tremor saat istirahat (*resting tremor*), gerakan yang lambat (*bradikinesia*), dan kekakuan otot (*rigiditas*), yang disebabkan oleh penurunan produksi dopamin dalam otak (Alia *et al.*, 2022). Data prevalensi PP di Indonesia sangat terbatas, data yang tersedia sejauh ini adalah hasil ekstrapolasi. Dalam perkiraan ini, insidensi PP diperkirakan mencapai 10 orang setiap tahun, sementara jumlah penderita diperkirakan berkisar antara 200.000 hingga 400.000 orang yang merupakan estimasi sementara (Setiarini *et al.*, 2016). Sejauh ini terapi untuk PP adalah terapi dopaminergik dengan menggunakan levodopa yang bekerja dengan menggantikan dopamin yang berkurang, akan tetapi penggunaan levodopa memiliki efek samping seperti pusing, mual, dan rasa kantuk berlebih (Vasta *et al.*, 2017). Penggunaan levodopa secara berkepanjangan menyebabkan penurunan motorik pasien, yang berdampak dalam penurunan kualitas hidup pasien (Oktariza *et al.*, 2019). Terapi kombinasi levodopa dengan *adenosine A2a* antagonis terbukti dalam mengurangi kebutuhan dosis levodopa.

Penemuan obat-obat baru atau disebut sebagai *novel drugs* pada terapi PP mengarah ke jalur non-dopaminergik (Jenner *et al.*, 2021). Istradefylline merupakan *novel drugs* sebagai *adenosine A2a* antagonis yang diakui oleh FDA pada Agustus 2019 dengan merk dagang “Nourianz” (FDA, 2020), merupakan obat non-dopaminergik pertama untuk terapi PP bersamaan dengan levodopa. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Takahashi *et al.*, 2022), efikasi istradefylline dengan kombinasi levodopa memiliki peningkatan pada 59,8% pasien di negara Jepang. Dengan tingginya kebutuhan untuk pencarian potensi *novel drugs* dalam terapi PP, bahan alam menjadi suatu potensi besar dalam mengembangkan obat-obat baru, salah satu senyawa kimia yang berasal dari tanaman herbal yang cukup banyak dikenal khasiatnya adalah *quercetin*. *Quercetin* merupakan senyawa fitokimia dari golongan flavonoid yang banyak ditemukan pada buah-buahan dan sayur-sayuran, Di Indonesia *quercetin* sudah diedarkan dalam bentuk produk nutrasetikal dengan klaim peningkatan sistem imun. *Quercetin* diduga bekerja dengan aktivitas *iron-chelating* yang menghambat induksi rotenon yang menyebabkan degenerasi neuron (Hk *et al.*, 2020). Pengembangan potensi *quercetin* sebagai antagonis *adenosine A2a* dapat diukur melalui uji *in-silico* dengan metode *molecular docking*.

Molecular docking merupakan salah satu metode biokomputasi atau *in-silico* yang digunakan untuk memprediksi interaksi energi antara dua molekul, yakni ligan dan reseptornya. Interaksi tersebut mencakup ikatan protein-protein, protein-obat, protein-DNA, serta protein-molekul lainnya. Hasil prediksi dari *molecular docking* dapat membantu mengidentifikasi sisi aktif pada molekul protein. Walaupun peran

penting *molecular docking* dalam merancang obat secara rasional, namun hasilnya perlu diverifikasi melalui uji *in-vitro* dan *in-vivo*. Oleh karena itu, setelah adanya indikasi ikatan antara ligan dan makromolekul secara *in-silico*, diperlukan validasi melalui uji *in-vivo* dan *in-vitro* (Plewczynski, 2014). *Molecular docking* terbagi menjadi dua bagian, yaitu *search algorithm* dan *scoring function*. *Search algorithm* digunakan untuk mengidentifikasi konformasi optimal yang membentuk kompleks antara reseptor dan ligan. Sementara itu, *scoring function* digunakan untuk memprediksi kekuatan ikatan yang disebut *binding affinity* antara reseptor dan ligan yang sedang didocking (Pakpahan *et al.*, 2013). *Binding affinity* merujuk pada kekuatan interaksi antara ligan/obat dan protein/reseptornya. Nilai *binding affinity* memiliki hubungan terbalik dengan potensinya (Salahudeen dan Nishtala, 2016). Semakin kecil nilai *binding affinity* nol atau semakin negatif, semakin kuat ikatan dan potensinya dalam menghasilkan efek pada tubuh (Das *et al.*, 2016).

Dari latar belakang diatas, maka disusunlah penelitian *in-silico* untuk mengukur *binding affinity* dari quersetin terhadap *adenosine A2a* reseptor untuk pengembangan lebih lanjut alternatif terapi non-dopaminergik pada penyakit parkinson.

B. Rumusan Masalah

Apakah *quercetin* berpotensi sebagai terapi parkinson dilihat dari *binding affinity* terhadap *adenosine A2a receptor* secara *in-silico*?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui potensi *quercetin* sebagai terapi parkinson dilihat dari *binding affinity* terhadap *adenosine A2a receptor* secara *in-silico*.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Membantu perkembangan pengetahuan terhadap *quercetin* sebagai alternatif *novel drugs* yang dapat dilanjutkan untuk pengkajian terapi penyakit parkinson.

2. Manfaat Praktis

Memberi pengetahuan terhadap *quercetin* sebagai alternatif *novel drugs* untuk pengobatan penyakit parkinson.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. 1 Keaslian penelitian

No	Nama Peneliti	Tahun Penliti	Judul Penelitian	Keaslian Penelitian	
				Persamaan	Perbedaan
1	Boyina, H. K., Geethakrishnan, S. L., Panuganti, S., Gangarapu, K., Devarakonda, K. P., Bakshi, V., & Guggilla, S. R	2020	<i>In-silico and in-vivo studies on quercetin as potential anti-Parkinson agent</i>	- variabel bebas quersetin - <i>in-silico</i>	- variabel terikat L-amino acid decarboxylase
2	Monteiro, A. F. M., Viana, J. D. O., Nayariseri, A., Zondegoumba, E. N., Mendonça Junior, F. J. B., Scotti, M. T., & Scotti, L.	2018	<i>Computational studies applied to flavonoids against Alzheimer's and Parkinson's diseases. Oxidative medicine and cellular longevity</i>	- variabel terikat adenosine A2a reseptor - <i>in-silico</i>	- variabel bebas flavonoid