

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif dengan gejala penurunan aktivitas motorik (Pajares *et al.*, 2020 ; Carrarini *et al.*, 2019). Berdasarkan data WHO (2022), prevalensi parkinson hingga 2019 terdapat 8,5 juta manusia di dunia. Terapi parkinson saat ini menggunakan levodopa, tetapi dapat menimbulkan komplikasi, termasuk fluktuasi motorik dan non motorik (Pirtošek *et al.*, 2020). Pengembangan senyawa obat baru dari bahan alam diperlukan untuk meningkatkan efektivitas terapi parkinson.

Asam sinamat (AS) merupakan senyawa turunan dari *p-coumaric acid* dan *ferulic acid* sehingga berpotensi sebagai agen pengobatan parkinson. Menurut Manoharan *et al.* (2023), asam sinamat terbukti berpotensi sebagai anti parkinson dengan menghambat inhibisi *monoamine oxidase* (MAO) secara *in silico* dan *in vitro*. MAO merupakan flavoenzim yang terikat pada mitokondria dan bertanggung jawab atas neurotransmitter monoaminergik, xenobiotik di otak dan jaringan perifer. Di otak manusia, MAO terdapat dalam dua bentuk isoenzim, MAO-A dan MAO-B. MAO-A secara selektif mendeaminasi serotonin (5-HT), sedangkan MAO-B secara istimewa mendegradasi benzilamina dan 2 feniletilamin. Selain itu, MAO-B merupakan biomarker potensial untuk penyakit parkinson (Murugan *and* Zalesny, 2020).

Asam sinamat peroral secara klinis memiliki kekurangan yakni bioavailabilitas yang rendah. Penambahan senyawa 1,2,3,4-tetrahidroisokuinolon dan senyawa benzilpiperidin pada asam sinamat dapat

meningkatkan aktivitas inhibisi terhadap protein MAO dan meningkatkan efek neuroprotektif (Wang *et al.*, 2021). Dalam penemuan dan pengembangan, pendekatan *in silico* melalui *docking* molekuler dengan penambahan gugus piperazin dan substitusi atom pada struktur asam sinamat dilakukan untuk meningkatkan efektivitas sebagai agen neuroprotektif.

Docking molekuler merupakan metode pendekatan struktural dan kimia yang dapat digunakan untuk meningkatkan efektivitas, stabilitas, dan bioavailabilitas (Pinzi dan Rastelli, 2019). Peningkatan bioavailabilitas asam sinamat salah satunya dengan penambahan piperazin. Piperazin mengandung dua atom nitrogen di posisi 1 dan 4, serta empat atom karbon. Atom nitrogen mempengaruhi peningkatan kelarutan air dari molekul obat sehingga berperan penting dalam bioavailabilitas (Shaquiquzzaman *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2021). Penelitian Manoharan *et al.* (2023), gugus F pada cincin benzen menunjukkan penghambatan MAO-B yang lebih kuat dibandingkan turunan tersubstitusi lainnya dengan urutan $-F > -Br > -Cl > -OCH_3, -CH_3, \text{ dan } -H$. Dalam percobaan reversibilitas dan kinetika enzim, gugus F pada cincin merupakan inhibitor reversibel dengan nilai $K_i 0,51 \pm 0,15 \mu M$ untuk MAO-B.

Sebagai peneliti muslim, hendaknya mengupayakan kesehatan dengan mencari ilmu yang diberikan oleh Allah seperti yang tersebut dalam hadits Rasulullah

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya "Allah tidak akan menurunkan satu penyakit kecuali Allah turunkan juga obatnya" (HR. Bukhori).

Maka dengan ini dilakukan penelitian terkait potensi turunan 4-(-2

hidroksi etil) piperazin asam sinamat sebagai anti parkinson dengan metode *docking* molekuler menggunakan *software* Autodock-4 pada protein MAO-B. Hasil evaluasi Lipinski berupa profil bioavailabilitas yang memenuhi syarat. Hasil *docking* reseptor protein MAO-B dengan ligan uji dan pembanding dibaca pada file dock.dlg dibaca melalui program Notepad ++. Hasil prediksi profil farmakokinetik dengan parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Hasil penelitian ini akan menjadi landasan ilmiah bagi pengembangan senyawa baru turunan asam sinamat sebagai anti parkinson melalui uji *in vitro* dan *in vivo*. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk meneliti potensi turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat sebagai anti parkinson berdasarkan hambatan pada enzim MAO-B dan kajian profil farmakokinetika dengan uji ADMET.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana hasil evaluasi aturan Lipinski dari senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat?
2. Bagaimana potensi senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat sebagai anti parkinson berdasarkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi terhadap reseptor MAO-B dibandingkan *native* ligan, asam sinamat, dan selegilin?
3. Bagaimana jenis dan model interaksi senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat terhadap reseptor MAO-B?
4. Bagaimana profil farmakokinetika-toksitas (ADMET) senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hasil evaluasi aturan Lipinski dari senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat sebagai anti parkinson.
2. Mengetahui potensi senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat sebagai anti parkinson berdasarkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi terhadap reseptor MAO-B dibandingkan *native* ligan, asam sinamat, dan selegilin.
3. Mengetahui jenis dan model interaksi senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat terhadap reseptor MAO-B.
4. Menentukan profil farmakokinetika-toksisitas (ADMET) senyawa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat.

D. Kegunaan Penelitian

1. Kegunaan bagi peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwa turunan 4-(-2 hidroksi etil) piperazin asam sinamat dapat digunakan sebagai pengobatan parkinson khususnya untuk pengobatan yang bersifat suportif.

2. Kegunaan bagi institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan dalam mengembangkan pengobatan parkinson baik dalam pengembangan senyawa obat baru maupun digunakan dalam pengobatan pendukung.

3. Kegunaan bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan obat anti parkinson yang lebih poten dan memiliki efek samping yang rendah.