

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah jenis penyakit neurodegeneratif yang berkembang secara bertahap. Gejalanya ditandai dengan gangguan memori dan penurunan kemampuan berpikir, lalu dapat berlanjut hingga memengaruhi perilaku, kemampuan berbicara, orientasi ruang, dan fungsi motorik (Deture & Dickson, 2019). Salah satu mekanisme patofisiologi utama dalam penyakit Alzheimer adalah defisiensi neurotransmitter asetilkolin di otak, yang disebabkan oleh aktivitas berlebihan enzim asetilkolinesterase (AChE).

Asetilkolinesterase (AChE) merupakan enzim serin hidrolase yang terdapat pada sinapsis kolinergik dan pertemuan neuromuskular. Enzim ini bertugas menguraikan asetilkolin (ACh) menjadi asetat dan kolin, sehingga mengakhiri penghantaran sinyal kolinergik (Rawat et al., 2024). Pada penderita Alzheimer, aktivitas AChE yang berlebihan menyebabkan penurunan drastis kadar asetilkolin di otak, khususnya di area yang berperan dalam fungsi memori dan kognitif. Oleh karena itu, inhibitor AChE telah menjadi target terapi utama dalam pengobatan penyakit Alzheimer, dengan obat-obatan seperti donepezil, rivastigmine, dan galantamine yang telah disetujui secara klinis.

Meskipun demikian, obat-obatan yang tersedia saat ini masih memiliki keterbatasan, termasuk efek samping yang tidak diinginkan, efektivitas yang terbatas, dan biaya yang relatif tinggi. Hal ini mendorong penelitian berkelanjutan untuk mengembangkan senyawa inhibitor AChE baru yang lebih efektif, selektif, dan memiliki profil keamanan yang lebih baik. Pendekatan pengembangan obat berbasis senyawa alam telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, mengingat banyak metabolit sekunder tumbuhan yang memiliki aktivitas biologis terhadap sistem saraf.

Vanilin dan isovanilin adalah senyawa aldehida aromatik yang banyak ditemukan di alam, terutama sebagai komponen utama vanila. Kedua senyawa ini telah diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif. Struktur kimia vanilin dan isovanilin yang mengandung gugus fenol dan aldehida membuatnya menjadi kandidat yang menarik untuk modifikasi struktur dalam pengembangan senyawa bioaktif baru.

Senyawa azin (*azine*) merupakan kelas senyawa organik yang terbentuk melalui kondensasi aldehida atau keton dengan hidrazin. Senyawa azin telah menarik perhatian peneliti karena aktivitas biologis yang beragam, termasuk sebagai agen antimikroba, antikanker, dan neuroprotektif. Keunikan struktur azin yang memiliki ikatan $C=N-N=C$ memberikan fleksibilitas konformasi dan kemampuan berinteraksi dengan berbagai target biologis. Selain itu, senyawa azin relatif mudah disintesis dan dapat dimodifikasi strukturnya untuk meningkatkan aktivitas dan selektivitas. Pendekatan sintesis dengan metode *mechanochemistry* atau *grinding* telah terbukti sebagai metode yang efisien, ramah lingkungan, dan dapat menghasilkan produk dengan kemurnian tinggi. Metode ini juga memungkinkan sintesis tanpa pelarut, sehingga mengurangi limbah kimia dan biaya produksi.

Studi *in silico* menggunakan teknik *molecular docking* telah menjadi alat yang penting dalam pengembangan obat saat ini. Pendekatan komputasi ini memungkinkan prediksi awal mengenai potensi aktivitas biologis, mode interaksi dengan target protein, dan profil farmakologis senyawa sebelum dilakukan sintesis dan uji eksperimental. Validasi hasil prediksi *in silico* dengan data eksperimental *in vitro* merupakan strategi yang efektif untuk mengidentifikasi kandidat senyawa yang paling menjanjikan.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan senyawa azin berbasis vanilin (**1**) dan isovanilin (**2**) sebagai kandidat inhibitor asetilkolinesterase baru. Penelitian ini mengintegrasikan pendekatan sintesis, karakterisasi, studi *in silico*, dan validasi *in vitro* untuk

memberikan pemahaman komprehensif mengenai potensi senyawa target sebagai agen terapeutik untuk penyakit Alzheimer.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana metode sintesis dan karakterisasi senyawa azin berbasis vanilin dan isovanilin?
2. Bagaimana prediksi interaksi senyawa azin berbasis vanilin dan isovanilin terhadap AChE secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa azin berbasis vanilin dan isovanilin.
2. Memprediksi interaksi senyawa azin berbasis vanilin dan isovanilin terhadap AChE secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, diantaranya sebagai berikut:

1. Memberikan informasi mengenai potensi senyawa azin sebagai inhibitor AChE yang dapat mendukung pengembangan obat untuk penyakit Alzheimer.
2. Menyediakan informasi terkait struktur dan aktivitas senyawa azin yang dapat menjadi dasar dalam perancangan obat Alzheimer yang lebih selektif dan aman.