

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab paling potensial penyakit kardiovaskular terutama penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke. Menurut *World Health Organization* (WHO), penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama di dunia. Berdasarkan data WHO, diperkirakan 17 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat penyakit kardiovaskular dan 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke. Di negara barat, PJK dan stroke merupakan penyebab kematian utama. Di Amerika Serikat (AS), sekitar 610.000 orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular setiap tahunnya. Lebih dari 370.000 orang tewas setiap tahunnya akibat PJK dengan rata-rata sekitar 735.000 orang Amerika mengalami serangan jantung setiap tahunnya. Data menunjukkan bahwa ada sekitar 140.323 kematian setiap tahun akibat stroke dengan kurang lebih 795.000 orang menderita stroke setiap tahunnya di AS.¹ Di Indonesia, 15 dari 1000 orang penduduk atau sekitar 4 juta orang menderita penyakit kardiovaskular berdasarkan data Riskesdas 2018.² Menurut data aplikasi global, *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) pada tahun 2019, mortalitas akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia mencapai 651.481 penduduk per tahun dengan urutan teratas ditempati oleh stroke 331.349, diikuti PJK 245.343, kemudian penyakit kardiovaskular lainnya.³ Data Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan 2024 menyebutkan penyakit jantung dan stroke menempati tiga teratas sebagai beban pengeluaran terbesar akibat tingginya angka penderita penyakit tersebut.⁴

Aterosklerosis merupakan proses patologis dengan inflamasi kronis yang bersifat multifaktorial. Etiologi dan faktor risiko dapat dibedakan menjadi faktor lipid dan nonlipid menurut klasifikasi *American Heart Association* (AHA). Faktor lipid terdiri dari faktor metabolik, seperti kolesterol total, kolesterol lipoprotein densitas rendah, dan kolesterol lipoprotein densitas tinggi. Faktor nonlipid yang paling utama adalah hipertensi.¹

Faktor lipid yang berkembang akan menyebabkan stres oksidatif bersirkulasi ke dalam aliran sistemik. Stres oksidatif tersebut disebabkan oleh radikal bebas

yang berkembang dari faktor lipid yang berlangsung secara kronis.¹ Produksi *Nitric Oxide* (NO) akan menurun. Menurunnya produksi NO akan menyebabkan elastisitas pembuluh darah menjadi terganggu sehingga mengganggu proses vasodilatasi serta memicu pengaktifan jalur inflamasi.⁵ Proses inflamasi tersebut juga diperburuk dengan gangguan hemodinamik berupa turbulensi pada percabangan pembuluh darah hingga memicu terjadinya disfungsi endotel.⁶

Proses inflamasi kronis pada aterosklerosis akan mencetuskan masalah klinis. Secara klinikopatologis, trombus, emboli, hingga aneurisma adalah masalah klinis yang muncul pada aterosklerosis. Proses tersebut akan bermanifestasi klinis pada serangan jantung atau stroke.⁵ Manajemen atau pengobatan yang berkembang saat ini, antara lain revaskularisasi (angioplasti atau bypass), trombolisis, hingga obat-obatan tergantung aspek klinikopatologis dan komplikasi yang mendasarinya.¹

Terapi tradisional telah berkembang di Indonesia sejak dulu hingga kini. Kayu kuning (*Arcangelisia Flava* (L) Merr) merupakan tanaman endemik Kalimantan yang sering digunakan masyarakat lokal untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan. Masyarakat menggunakan kayu kuning sebagai tanaman herbal untuk mengobati demam, diare, hepatitis, hingga masalah kardiovaskular.⁷ Tanaman ini mengandung senyawa golongan alkaloid, yaitu berberin.⁸

Studi metaanalisis menyatakan bahwa berberin memiliki potensi untuk memperbaiki gangguan metabolik, seperti diabetes tipe 2 dengan hiperlipidemia. Hal tersebut karena berberin terbukti dapat menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), *fasting plasma glucose* (FPG), serta *homeostasis model lipoprotein-insulin resistance* (HIMA-IR).⁹ Berberin pada kayu kuning dapat menurunkan sintesis lipid menurut sebuah penelitian.⁷ Faktor lipid merupakan faktor yang mendasari patogenesis aterosklerosis, salah satunya adalah dislipidemia seperti hiperlipidemia kronis.⁵ Pengaruh berberin dalam memperbaiki profil lipid tersebut perlu dilakukan analisis lebih lanjut untuk memprediksi potensi senyawa sebagai agen terapeutik. Analisis salah satunya dapat dilakukan dengan melakukan penelitian *molecular docking* untuk menganalisis dan memprediksi

potensi senyawa berberin dengan mengetahui interaksi yang terjadi antara senyawa berberin dengan reseptor target aterosklerosis.

Molecular docking merupakan salah satu metode dari teknik komputasi terintegrasi dalam penemuan obat baru.¹⁰ *Molecular docking* merupakan sebuah analisis yang dilakukan untuk mengeksplorasi interaksi antara senyawa dengan gen target potensial.¹¹ GNINA merupakan salah satu perangkat lunak *molecular docking* yang menggunakan teknik *deep learning*.¹² Teknik tersebut menggunakan *convolutional neural networks* (CNNs) untuk menilai akurasi prediksi ikatan antara protein dan ligan sehingga memiliki keunggulan dalam proses *redocking* dan *cross docking* dibandingkan dengan perangkat lunak lainnya.¹³ Profil senyawa berberin juga dinilai dengan menghitung berbagai sifat Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) serta parameter *drug-likeness*. Jika profil ADME memenuhi standar, senyawa tersebut menjadi prioritas untuk dilakukan *Molecular Docking*. Jika profil senyawa tidak memenuhi standar dapat dieliminasi atau dimodifikasi struktur dari senyawa tersebut.¹⁴

Molecular docking dilakukan pada senyawa berberin dan protein RAC-Alpha Serine/Threonine-Protein Kinase atau AKT Serine/Threonine Kinase 1 (AKT1) dan Adenosian Monofosfat Activated Protein Kinase (AMPK) berdasarkan hasil sebuah studi *Network Pharmacology* yang menunjukkan bahwa berberin terkait dalam jalur *Phosphoinositide 3-Kinase-Protein Kinase B* (PI3K-Akt) dan AMPK pada aterosklerosis.¹⁵ Berdasarkan penelitian tersebut, AKT1 merupakan salah satu jenis protein yang terlibat dalam jalur PI3K-Akt. Menurut penelitian, aktivasi dari AKT1 mampu menekan proses aterogenik, sebaliknya hilangnya AKT1 meningkatkan perkembangan plak pada aterosklerosis.¹⁶

Aktivasi AKT1 menekan proses aterogenik dengan menjaga produksi NO tetap stabil sehingga fungsi vasodilatasi pembuluh darah dan tonus vaskular tetap berjalan secara fisiologis.¹⁶ NO berasal dari eNOS yang memiliki sifat ateroprotektif dengan menghambat apoptosis, proliferasi sel otot polos, agregasi dan adesi trombosit, serta aktivasi dan adesi leukosit.^{5,16} Defisiensi AKT1 menyebabkan gangguan pada angiogenesis dan menstimulasi aterosklerosis masif serta memiliki kontribusi pada otot polos vaskular. Penelitian yang

dilakukan pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa tidak adanya AKT1 pada otot polos vaskular selama aterogenesis menghasilkan plak aterosklerosis yang lebih besar yang ditandai dengan area inti nekrotik yang lebih besar, peningkatan apoptosis otot polos vaskular, dan berkurangnya kandungan *fibrous cap* dan kolagen. Penelitian tersebut menunjukkan intervensi dengan meningkatkan ekspresi AKT1 pada otot polos vaskular dapat mengurangi perkembangan plak.¹⁷

Aktivasi AMPK mampu menekan proliferasi sel otot vaskular dan memengaruhi jalur AKT1.¹⁸ AMPK berfungsi sebagai sensor energi seluler dan dapat mengatur berbagai jalur metabolik, termasuk aktivasi jalur AKT1. Jalur ini penting dalam mengatur pertumbuhan sel dan metabolisme lipid, yang merupakan faktor kunci dalam perkembangan aterosklerosis. Aktivasi AMPK dapat menghambat proses inflamasi dan meningkatkan metabolisme lipid, sehingga berpotensi mengurangi pembentukan plak aterosklerotik.¹⁹ Agonis seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) atau *sphingosine 1-phosphate* memicu kaskade pensinyalan yang melibatkan *ras-related C3 botulinum toxin substrat 1* (rac1) sehingga mengaktifasi AMPK. Aktivasi AMPK melalui jalur tersebut menyebabkan terjadinya fosforilasi AKT1 yang selanjutnya dapat mensintesis eNOS yang kemudian dapat meningkatkan produksi NO yang menjaga tonus vaskular tetap baik.²⁰⁵

Analisis *Gen Ontology* (GO) membuktikan bahwa terdapat korelasi proses biologis dengan transisi G1/S dari siklus mitosis sel. Analisis *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) menunjukkan bahwa berberin terkait langsung dengan siklus sel dan proteolisis yang dimediasi oleh ubiquitin.¹⁵ Hasil studi tersebut mempertimbangkan bahwa berberin mampu menghambat peradangan dan proliferasi sel dalam proses patologi aterosklerosis. Studi tersebut perlu ditinjau lebih lanjut dengan menganalisis ikatan antara senyawa berberin dan reseptor protein target yang terlibat dalam proses biologis aterosklerosis. Penelitian ini diperlukan untuk menganalisis ikatan yang terjadi antara senyawa berberin dan reseptor protein target AMPK dan AKT1. Sehingga, memvalidasi landasan teoritis yang sudah berkembang sebelumnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka didapatkan rumusan masalah dari penelitian ini, yaitu :

- 1) Bagaimana sifat farmakokinetika senyawa berberin berdasarkan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) secara bioinformatika ?
- 2) Bagaimana potensi interaksi senyawa berberin dengan reseptor protein AKT1 dan AMPK berdasarkan metode *deep learning molecular docking* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui farmakokinetika dan pengaruh pemberian senyawa berberin terhadap aterosklerosis dengan metode *deep learning molecular docking*

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis sifat farmakokinetika melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dari senyawa berberin secara bioinformatika.
- 2) Menganalisis interaksi senyawa berberin dengan reseptor protein AKT1 dan AMPK melalui metode *deep learning molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menjadi sumber untuk menumbuhkan ide dan gagasan bagi ilmu pengetahuan dalam mengkaji dan memecahkan masalah berdasarkan metode ilmiah.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai dasar referensi, baik untuk penelitian selanjutnya, maupun penelitian serupa.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Melalui hasil penelitian ini, masyarakat dapat mengetahui bahwa senyawa berberin memiliki potensi terapi untuk penyakit yang disebabkan oleh aterosklerosis.