

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit neurodegeneratif merupakan kondisi medis dimana struktur atau fungsi jaringan dan organ secara bertahap memburuk seiring waktu. Perburukan ini terjadi secara progresif dan biasanya tidak dapat dipulihkan, artinya kerusakan tidak dapat sembuh sepenuhnya, penyakit ini mencakup Alzheimer, Parkinson, Amiotrofik Lateral Sklerosis (ALS), Huntington, serta Multiple Sclerosis (Chang *et al.*, 2022). Berdasarkan *Global Burden of Disease* (GBD) 2021, kondisi neurodegeneratif, khususnya penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson termasuk diantara penyebab kecacatan dan kematian paling cepat berkembang di dunia. Di Indonesia sendiri berdasarkan data kemenkes 2020, tingkat penyakit neurodegeneratif di Indonesia mencapai 9,7 juta lansia atau sekitar 36,2% populasi lansia (Hasifah, 2024). Penyakit neurodegeneratif ini menciptakan krisis mendalam dan saling terkait yang mempengaruhi moral, kualitas hidup, dan struktur ekonomi global.

Penyakit Alzheimer dan Parkinson merupakan dua jenis gangguan neurodegeneratif yang paling tersebar luas di seluruh dunia. Secara global, Alzheimer diperkirakan mempengaruhi 44 juta orang, sedangkan Parkinson mempengaruhi lebih dari 6 juta orang (Dorsey *et al.*, 2018 ;Dumurgier & Sabia, 2020 ;Caligiore *et al.*, 2022). Di Indonesia sendiri diperkirakan terdapat sekitar 1 juta penderita Alzheimer pada tahun 2024 dan jumlah ini diproyeksikan meningkat hampir tiga kali lipat dalam beberapa decade mendatang (Tjin *et al.*,

2026). Penyakit Alzheimer menjadi penyakit degeneratif paling umum terjadi pada manusia, mewakili 70% dari total kasus demensia (Castellani *et al.*, 2010; Ciurea *et al.*, 2023). Penurunan memori dan kognitif serta gangguan perilaku pada penyakit Alzheimer dapat terjadi akibat kadar asetilkolin rendah (Chen *et al.*, 2022). Penyakit Parkinson paling sering terlihat pada individu usia lanjut dengan perkiraan mempengaruhi antara 0.3% dari populasi umum dan pada tahun 2030 diperkirakan akan meningkat dari 8.7 juta menjadi 9.3 juta penderita (Ciurea *et al.*, 2023). Penyakit ini berkembang karena kombinasi faktor genetik, lingkungan, dan penuaan yang menyebabkan hilangnya hormon domain secara progresif di otak, khususnya di substantia nigra (Kouli *et al.*, 2018). Seiring bertambahnya kasus penderita Alzheimer dan Parkinson, penelitian terhadap kandidat obat untuk kedua penyakit tersebut masih sangat dibutuhkan karena terapi yang tersedia saat ini hanya bersifat simptomatik dan belum mampu menghentikan progresivitas penyakit. Kompleksitas mekanisme penyakit yang melibatkan berbagai jalur patologis juga menuntut pengembangan kandidat obat baru yang bersifat *disease modifying* untuk mencegah, memperlambat, atau membalikan kerusakan neuron (Sequeira *et al.*, 2024).

Salah satu cara penemuan atau pengembangan obat baru adalah dengan melakukan bioprospeksi. Bioprospeksi merupakan kegiatan eksplorasi, ekstraksi, dan penapisan sumber daya alam hayati untuk pemanfaatn secara komersial baik sumber daya genetik, spesies, dan atau biokimia beserta turunanya (Peraturan Menteri Lingkungan Hidup dan Kesehatan No. P2., 2018). Kelompok mikroorganisme potensial yang dapat digunakan sebagai kandidat

obat Neurodegeneratif ialah *Cyanobacteria*. *Cyanobacteria* atau yang dikenal sebagai *blue-green algae*, merupakan mikroorganisme prokariotik dari kingdom Monera yang telah ada di bumi sejak sekitar 2,7 miliar tahun lalu (Nawaz *et al.*, 2024). Organisme ini tersebar luas di berbagai lingkungan akuatik di seluruh dunia dan umumnya berukuran 1–10 µm, meskipun beberapa spesies mampu membentuk koloni atau filamen yang dapat terlihat dengan mata telanjang (Ortiz *et al.*, 2024). Salah satu genus *Cyanobacteria* yang dikenal sebagai penghasil senyawa bioaktif adalah *Anabaena* sp., yang memiliki kemampuan menghasilkan berbagai metabolit sekunder seperti pigmen, polisakarida, asam lemak, dan peptida dengan beragam aktivitas biologis (Perera *et al.*, 2023). Oleh karena itu, *Anabaena* dipilih sebagai kandidat dalam penelitian obat penyakit neurodegeneratif karena senyawa bioaktif yang dihasilkannya menunjukkan aktivitas neuroprotektif, termasuk antioksidan, antiinflamasi, serta kemampuan menghambat enzim terkait seperti asetilkolinesterase, sehingga berpotensi menargetkan berbagai mekanisme patologi pada penyakit Alzheimer dan Parkinson secara simultan (Castaneda *et al.*, 2021). Secara umum, kelompok *Cyanobacteria* memiliki potensi besar sebagai sumber kandidat obat karena menghasilkan senyawa dengan struktur kimia yang unik dan kompleks, serta aktivitas biologis yang bersifat multi-target (Eze *et al.*, 2023). Dalam mendapatkan senyawa bioaktif dari kelompok *Cyanobacteria* dilakukan dengan menggunakan LC-HRMS (*Liquid Chromatography High-Resolution Mass Spectrometry*) dikarenakan

memungkinkan deteksi ribuan fitur kimia berdasarkan massa akurat dan waktu retensi (Hupatz *et al.*, 2025).

Penelitian ini menggunakan sampel *Anabaena* lokal yang diperoleh dari ekosistem mangrove Pantai Mangkang, Mangunharjo, Semarang, sebagai sumber isolat. Daerah Mangkang dipilih sebagai tempat sampling karena memiliki struktur vegetasi mangrove yang beragam dengan kerapatan relatif, dominasi relatif, dan memiliki luas ekosistem mangrove yang luas (Saputra *et al.*, 2025). Ekosistem mangrove dipilih karena kondisi lingkungannya yang unik, seperti salinitas tinggi, suhu yang fluktuatif, serta pH yang cenderung alkali, mendorong *Anabaena* untuk beradaptasi dengan memproduksi metabolit sekunder yang lebih beragam dan kompleks (Histoire & Wang, 2023). Keanekaragaman senyawa bioaktif tersebut meningkatkan potensi *Anabaena* sebagai sumber kandidat obat. Namun, salah satu kendala utama dalam penelitian kandidat obat adalah tingginya biaya dan kompleksitas uji *in vitro* dan *in vivo* sebagai bagian dari tahap pra-klinik, yang memerlukan waktu lama, fasilitas laboratorium berstandar tinggi, serta memiliki tingkat kegagalan yang cukup besar (N. Singh *et al.*, 2023). Oleh karena itu, pendekatan *in silico* digunakan sebagai alternatif yang lebih efisien untuk memprediksi aktivitas biologis dan toksisitas awal dari senyawa bioaktif tersebut.

Penelitian terkini menunjukkan bahwa metode *in-silico* telah menjadi metode alternatif untuk menganalisis obat berbasis bahan alam, termasuk senyawa dari *Anabaena*. Integrasi teknik seperti *molecular docking* dan QSAR

(*Quantitative Structure–Activity Relationship*) memungkinkan prediksi aktivitas farmakologis dan afinitas molekul terhadap target protein secara cepat dan akurat (Masroor *et al.*, 2025). Penelitian ini akan memanfaatkan isolat *Anabaena sp.* dari ekosistem mangrove lokal untuk mengembangkan pipeline analisis *in-silico* terintegrasi yang menggabungkan *molecular docking* dan QSAR. Pendekatan ini diharapkan menjadi langkah awal dalam pengembangan *computational-based screening* terhadap senyawa bioaktif lokal, sehingga proses identifikasi kandidat obat dapat dilakukan secara lebih efektif, efisien, dan berorientasi pada data molekuler yang komprehensif.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian, maka rumusan masalah yang diajukan adalah sebagai berikut:

- 1.2.1. Bagaimana karakteristik dan identifikasi spesies *Anabaena sp.* hasil eksplorasi dari ekosistem mangrove Pantai Mangkang, Mangunharjo, Semarang?
- 1.2.2. Bagaimana profil senyawa bioaktif yang dihasilkan oleh *Anabaena sp.* yang berasal dari ekosistem mangrove Pantai Mangkang, Mangunharjo, Semarang berdasarkan pendekatan LC-HRMS?
- 1.2.3. Bagaimana hubungan antara struktur kimia senyawa bioaktif *Anabaena sp.* dengan aktivitas inhibisinya terhadap enzim asetilkolinesterase (AChE) dan monoamine oksidase B (MAO-B) berdasarkan analisis *Quantitative Structure–Activity Relationship* (QSAR) berbasis *machine learning*?

- 1.2.4. Bagaimana interaksi molekuler dan afinitas pengikatan senyawa bioaktif *Anabaena* sp. terhadap enzim AChE dan MAO-B berdasarkan analisis *molecular docking* secara *in silico*?

1.3. Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah yang dibuat, maka tujuan dari penelitian yang diajukan adalah sebagai berikut :

- 1.3.1. Melakukan eksplorasi dan identifikasi spesies *Anabaena* sp. yang berasal dari ekosistem mangrove Pantai Mangkang sebagai sumber senyawa bioaktif potensial.
- 1.3.2. Menganalisis profil senyawa bioaktif *Anabaena* sp. yang berasal dari ekosistem mangrove Pantai Mangkang, Mangunharjo, Semarang, menggunakan pendekatan LC-HRMS.
- 1.3.3. Menganalisis hubungan antara struktur kimia senyawa bioaktif *Anabaena* sp. dan aktivitas biologisnya menggunakan metode *Quantitative Structure–Activity Relationship* (QSAR) berbasis *machine learning*.
- 1.3.4. Memprediksi interaksi molekuler dan afinitas senyawa bioaktif *Anabaena* sp. terhadap enzim asetilkolinesterase (AChE) sebagai target penyakit Alzheimer dan monoamine oksidase B (MAO-B) sebagai target penyakit Parkinson menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*

1.4. Manfaat

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

- 1.4.1. Memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu bioinformatika dan kimia komputasi, khususnya dalam penerapan metode *molecular docking* dan QSAR berbasis *machine learning* untuk eksplorasi serta prediksi aktivitas senyawa bioaktif *Anabaena* sp. dari ekosistem mangrove.
- 1.4.2. Menyediakan model analisis *in silico* terintegrasi yang efisien untuk proses penyaringan awal (*virtual screening*) kandidat obat berbasis bahan alam lokal, khususnya dari *Anabaena* sp., sehingga dapat mengurangi ketergantungan pada uji *in vitro* dan *in vivo* yang memerlukan biaya tinggi dan waktu yang lama.
- 1.4.3. Mendukung pemanfaatan berkelanjutan sumber daya hayati ekosistem mangrove serta memperkuat potensi biodiversitas Indonesia sebagai sumber inovasi dalam pengembangan obat dan bioteknologi berbasis *Anabaena* sp.