

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang berbahaya ditandai dengan adanya peningkatan kadar gula darah. Kadar gula darah di dalam tubuh dapat berubah karena beberapa faktor, seperti pola makan, metabolisme, dan efek samping obat-obatan tertentu. Kisaran kadar gula darah normal dapat diukur dengan berbagai kondisi, antara lain 70-100 mg/dL pada saat sebelum makan atau setelah puasa selama setidaknya 8 jam, < 140 mg/dL pada saat sebelum tidur atau 2 jam setelah makan, dan < 200 mg/dL pada saat pemeriksaan gula darah sewaktu (tanpa puasa) (Kementerian Kesehatan RI., 2020). Seseorang dapat dikatakan prediabetes apabila kadar gula darahnya mulai melebihi batas normal, namun belum terlalu tinggi untuk dapat dikategorikan sebagai penyakit DM. Apabila dibiarkan, prediabetes ini akan berkembang menjadi penyakit DM. Patogenesis DM dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, dan imunologis. Menurut International Diabetes Federation (IDF), diperkirakan bahwa jumlah penderita DM di Indonesia terus mengalami peningkatan hingga tahun 2045. Berdasarkan data analisis IDF, pada tahun 2000-2010 penderita DM meningkat 29% dari 5,65 juta menjadi 7,29 juta. Pada tahun 2010-2021 mengalami peningkatan yang sangat signifikan sebesar 167% menjadi 19,47 juta dan tahun 2021-2045 diperkirakan adanya peningkatan sebesar 47% menjadi 28,57 juta. Selain di Indonesia, diperkirakan bahwa jumlah individu di dunia yang terkena DM akan meningkat dari 422 juta pada tahun 2012 menjadi 592 juta pada tahun 2035 (Dagogo-Jack, 2017). Perubahan gaya hidup individu seperti pola makan yang tidak sehat dan pola aktivitas fisik yang kurang baik dapat berpengaruh terhadap terjadinya faktor risiko DM yang lebih tinggi (Mayer-Davis *et al.*, 2017).

Selain itu terdapat beberapa faktor risiko lainnya, antara lain kondisi genetik yang akan memengaruhi tubuh dalam memproduksi insulin, obesitas yang berisiko menimbulkan resistensi insulin pada sel, sindrom metabolik (berupa gula darah tinggi, tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, dan lain-lain), produksi glukosa yang berlebihan oleh organ hati, dan kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan

gangguan terhadap proses produksi insulin (Fatimah, 2015). Bila tidak diobati secara efektif pada waktu yang tepat, DM dapat menyebabkan kerusakan serius pada retina, ginjal, sistem saraf, dan sistem kardiovaskular (Liang *et al.*, 2021; Rodríguez-Rodríguez *et al.*, 2021), sehingga akan berdampak buruk pada kualitas hidup pasien. DM dapat dibagi menjadi dua yaitu DM tipe 1 (DMT1) dan DM tipe 2 (DMT2). Prevalensi kasus DMT2 mencapai sekitar 90% yang didiagnosis pada orang dewasa (P2PTM Kemenkes RI, 2020).

Pada penderita DMT2, insulin dapat diproduksi tetapi tidak mampu bekerja dengan baik terhadap reseptor insulin yang mengakibatkan hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan kondisi dimana tubuh menjadi resisten terhadap efek normal insulin dan perlahan-lahan akan kehilangan kapasitas untuk memproduksi insulin di pankreas. Hal tersebut menyebabkan sel beta pankreas merespons dengan cara memproduksi lebih banyak insulin untuk menyeimbangkan kadar gula darah, sehingga produksi insulin yang berlebih dapat menyebabkan sel beta pankreas rusak (Cerf, 2013). Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas untuk mengontrol kadar gula darah dalam sel dan jaringan. Resistensi insulin merupakan salah satu faktor risiko utama penyebab terjadinya DMT2 yang disebabkan oleh ketidakmampuan sel dan jaringan dalam tubuh manusia atau hewan untuk merespon insulin dengan baik (Singh *et al.*, 2017).

Adanya perubahan gaya hidup individu dengan melakukan peningkatan aktivitas fisik dan pola hidup yang sehat merupakan salah satu strategi untuk mengatasi DMT2. Berbagai obat telah dikembangkan untuk pengobatan DMT2, antara lain insulin *secretagogue glibenclamide* seperti mimesis incretin dan sulfonilurea, insulin sensitizer seperti metformin, inhibitor *sodiumglucose co-transporter-2* (SGLT2), serta inhibitor α -amilase dan α -glukosidase seperti akarbosa (Padhi *et al.*, 2020). Namun pada faktanya, obat tersebut memiliki efek samping yang berbahaya bagi kesehatan, contohnya penyakit kardiovaskular, sakit kepala, edema, hipoglikemia, dan saluran pernapasan yang membatasi penggunaannya (Brietzeke, 2015; Hamnvik and McMahon, 2009). Jumlah pasien yang terus meningkat dan adanya pembatasan obat diabetes mendorong pencarian senyawa baru dari berbagai sumber alternatif terbarukan yang mampu mengembangkan obat alternatif antidiabetes tipe 2 yang lebih aman dan efektif.

Senyawa alami telah menarik minat banyak peneliti di bidang farmakologi karena memiliki toksisitas yang rendah dan tingkat efisiensi yang tinggi dalam konteks pengobatan DMT2 (Altındağ *et al.*, 2021; Saravanakumar *et al.*, 2021). Beberapa bahan alam yang telah diteliti sebagai senyawa antidiabetes yaitu senyawa dari biji kebiul (Sani & Samudra, 2017), ekstrak rimpang kunyit (Sayeli & Shenoy, 2021), ekstrak air biji kurma (M. Hasan & Mohieldein, 2016), ekstrak etanol buah belimbing wuluh (Masaenah *et al.*, 2019), ekstrak daun sambiloto (Mardiansyah, 2020), dan masih banyak lagi. Semakin meningkatnya kebutuhan senyawa antidiabetes dari bahan alam dapat menjadi salah satu aspek pencarian bahan alam yang lebih banyak lagi, salah satunya senyawa yang berasal dari alga. Alga dikenal sebagai rumput laut yang merupakan sekelompok organisme autotrof yang tidak memiliki organ dengan perbedaan fungsi yang nyata dan tergolong dalam divisi *Thallophyta*.

Contoh jenis alga yaitu *Spirulina platensis* dari alga hijau-biru golongan *Cyanophyta* yang mengandung senyawa aktif biologis seperti polisakarida sulfat (PSP), fikosianin, dan asam lemak tak jenuh ganda (Ou *et al.*, 2012; Wan *et al.*, 2019). Berdasarkan literatur, pemberian serbuk *Spirulina platensis* oral dapat menimbulkan aktivitas hipoglikemik (Hannan *et al.*, 2020). Adapun jenis alga berikutnya yaitu *Sargassum polycystum* dari alga coklat golongan *Phaeophyta* yang mengandung beragam senyawa aktif biologis antara lain fukoidan, florotanin, fukosantin, terpenoid, alginat, asam-asam fenolat, katekin, kuersetin, fukosterol, stigmasterol, β -sitosterol, dan feofitin A (Rohim *et al.*, 2019). Fukoidan dari alga coklat merupakan polisakarida sulfat yang dilaporkan memiliki aktivitas biologis sebagai antidiabetes (Puspantari *et al.*, 2020). Salah satu strategi yang dapat dilakukan untuk menurunkan kadar gula darah yaitu melalui penghambatan degradasi dari senyawa polisakarida sulfat. Penghambatan degradasi bertujuan untuk memperlambat penyerapan glukosa melalui inhibisi enzim hidrolisis karbohidrat yaitu α -amilase dan α -glukosidase yang berperan penting dalam pencernaan pati dan glikogen (Rasouli *et al.*, 2017; J. Zhang *et al.*, 2017).

Polisakarida sulfat alga telah terbukti menunjukkan efek regulasi kekebalan yang efektif, antitumor, antioksidan, antikanker, antibakteri, dan antidiabetes (Luo *et al.*, 2017; Mendhulkar *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020).

Polisakarida sulfat mampu mengatur susunan mikrobioma usus dan memulihkan gangguan metabolisme lipid dan glukosa (Guo *et al.*, 2021; T. T. Li *et al.*, 2021). Polisakarida alami yang terdegradasi dapat menurunkan imunogenisitasnya dan meningkatkan aktivitas farmakologisnya (Sun *et al.*, 2014). Berdasarkan penelitian sebelumnya, senyawa polisakarida sulfat alga dari *Spirulina platensis* dan *Sargassum polycystum* telah diteliti aktivitasnya sebagai inhibitor α -glukosidase yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 (Liu *et al.*, 2022; Nursyamsi & Husni, 2021). Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas polisakarida sulfat alga sebagai inhibitor enzim yang berperan dalam regulasi karbohidrat lainnya yaitu α -amilase sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 secara *in vitro* dan *in silico*.

Keterkaitan antara enzim α -amilase dengan antidiabetes yaitu pada saat proses pemecahan karbohidrat dalam tubuh yang terjadi pada mulut. Dimana pada mulut terdapat enzim amilase yang berfungsi memecah pati (amilum) menjadi maltosa. Penghambatan enzim amilase oleh polisakarida sulfat alga ini lebih berfokus pada makanan dengan kandungan pati yang tinggi, antara lain nasi, roti, kentang, jagung, kacang-kacangan, biji-bijian, dan lain-lain. Dengan adanya penghambatan enzim ini, maltosa yang dihasilkan menjadi lebih sedikit sehingga dapat memperlambat penyerapan karbohidrat yang akan membuat kadar gula darah dalam tubuh menurun (Irwan *et al.*, 2019). Adapun tahapan penelitian ini meliputi karakterisasi rafinat polisakarida sulfat, penentuan komposisi polisakarida sulfat, serta evaluasi potensi rafinat polisakarida sulfat alga sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 secara *in vitro* dan *in silico*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, diharapkan diperoleh kandidat atau obat alternatif antidiabetes tipe 2 dari sumber bahan alami yang terbarukan serta memiliki efek samping yang lebih rendah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, maka rumusan masalah umum dalam penelitian ini adalah “Bagaimana karakteristik dan aktivitas rafinat polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan) sebagai kandidat antidiabetes tipe 2?”. Berdasarkan rumusan masalah umum tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik rafinat polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan)?
2. Bagaimana komposisi rafinat polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan)?
3. Bagaimana aktivitas rafinat polisakarida sulfat alga hasil hidrolisis dan non-hidrolisis sebagai inhibitor α -amilase dalam aplikasinya sebagai kandidat antidiabetes tipe 2?
4. Bagaimana energi afinitas, interaksi molekuler, sisi pengikatan, dan sifat inhibisi polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan) terhadap α -amilase berdasarkan simulasi *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang dipaparkan, maka tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menentukan karakteristik dan aktivitas rafinat polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan) sebagai kandidat antidiabetes tipe 2. Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan karakteristik rafinat polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan).
2. Menentukan komposisi rafinat polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan).
3. Menentukan aktivitas rafinat polisakarida sulfat alga hasil hidrolisis dan non-hidrolisis sebagai inhibitor α -amilase dalam aplikasinya sebagai kandidat antidiabetes tipe 2.
4. Menentukan energi afinitas, interaksi molekuler, sisi pengikatan, dan sifat inhibisi polisakarida sulfat dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan) terhadap α -amilase berdasarkan simulasi *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi rafinat polisakarida sulfat alga dari *Spirulina platensis* (PSP) dan *Sargassum polycystum* (fukoidan) sebagai kandidat agen terapeutik diabetes melitus tipe 2. Data-data yang diuraikan diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk memanfaatkan senyawa aktif dari alga yang dapat dikembangkan dalam berbagai bioaktivitas terutama pemanfaatan dan pengembangan kandidat obat antidiabetes tipe 2.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini terdiri dari lima bab utama, yakni Bab I (pendahuluan) yang tersusun atas latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, serta struktur organisasi skripsi. Bab II (kajian pustaka) yang mengemukakan teori dan informasi yang berkaitan dengan diabetes melitus, regulasi enzimatis karbohidrat menjadi glukosa, inhibitor α -amilase dari alga sebagai kandidat pengobatan diabetes, inhibitor α -amilase komersial (akarbose), dan *molecular docking*. Bab III (metode penelitian) yang meliputi waktu dan lokasi penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur kerja penelitian. Bab IV (temuan dan pembahasan) yang memaparkan hasil penelitian secara *in vitro* mengenai karakteristik rafinat, komposisi, evaluasi aktivitas inhibisi rafinat polisakarida sulfat alga terhadap enzim α -amilase, serta studi *in silico* berdasarkan simulasi *molecular docking* yang membahas mengenai nilai energi afinitas, interaksi molekuler, sisi pengikatan, dan sifat inhibisi polisakarida sulfat alga terhadap enzim α -amilase. Bab V (kesimpulan dan saran) yang mencakup rangkuman temuan penelitian yang menjawab rumusan masalah penelitian pada Bab I dan saran peneliti untuk penelitian berikutnya.