

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme saat kadar gula dalam darah meningkat karena ketidakmampuan reseptor untuk merespons insulin pada jaringan tertentu seperti otot, lemak, dan hati (Antar dkk., 2023; Hossain dkk., 2024). *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan terdapat 537 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2021 yang mencakup 10,5% populasi global, khususnya diabetes melitus tipe 2 yang erat kaitannya dengan gaya hidup modern, mengalami peningkatan hingga 96% dari total kasus diabetes di seluruh dunia (Ong dkk., 2023). Indonesia menempati peringkat ke lima di dunia dengan 19,5 juta penderita pada tahun 2021 yang terus meningkat setiap tahunnya (Kementerian Kesehatan, 2023).

Diabetes dapat menyebabkan komplikasi, seperti terganggunya proses penyembuhan luka yang dapat berkembang menjadi luka kronik, terutama pada area kaki. Berbagai faktor seperti hiperglikemia yang berkepanjangan, inflamasi kronis, overproduksi dari *matrix metalloproteinase* (MMP), gangguan pada proses angiogenesis, berkontribusi menghalangi pasokan oksigen dan nutrisi pada jaringan luka yang menyebabkan gangguan imun, respons imun, kerusakan matriks ekstraseluler, serta pembentukan pembuluh darah baru yang terhambat.

Data penelitian terbaru menunjukkan bahwa di Indonesia, biaya penanganan luka infeksi kaki diabetes berkisar Rp 51,2 juta dan untuk kasus amputasi sebesar Rp 61,4 juta per pasien (Fitrianingsih dkk., 2025; Hidayat dkk., 2022; C. Rahmawati & Nopitasari, 2021). Sepuluh dari rumah sakit di Indonesia, menunjukkan bahwa sekitar 30-40% kasus berpotensi menjadi luka yang tidak sembuh sempurna, dan 10-20% kasus dapat berakhir dengan amputasi kaki (Burgess dkk., 2021; Kottner dkk., 2020).

Meskipun terapi penyembuhan luka diabetes sudah tersedia, pengobatan konvensional, seperti *debridement* dan pemberian antibiotik, menunjukkan proses

penyembuhan yang lambat serta memiliki risiko tinggi terhadap infeksi, terutama pada kasus luka kronik (Spampinato dkk., 2020; Yin dkk., 2023). Sementara itu, terapi modern seperti *Negative Pressure Wound Therapy* (NPWT) dan *Smart Hydrogel* menunjukkan potensi dalam mempercepat penyembuhan lebih cepat, namun terkendala oleh biaya yang tinggi dan ketersediaannya yang terbatas (Gianino dkk., 2018).

Beberapa penelitian dilakukan untuk pengembangan penyembuh luka diabetes dari sumber daya hayati, seperti tumbuhan atau hewan yang mengandung beragam senyawa bioaktif dengan aktivitas farmakologis (American Diabetes Association, 2020). Kondisi ini membuka peluang untuk memanfaatkan limbah ikan sebagai sumber alternatif senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan sebagai agen penyembuhan luka diabetes. Berdasarkan data dari *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO), produksi perikanan, budidaya ikan, serta konsumsi ikan per kapita, telah menyebabkan peningkatan jumlah limbah ikan di seluruh dunia. Hingga saat ini, sebagian limbah ikan telah diolah menjadi produk bernilai rendah seperti tepung ikan, pupuk, minyak ikan, digunakan sebagai pakan dalam budidaya ikan serta sebagian besar limbahnya hanya dibuang begitu saja (Ahuja dkk., 2020). Oleh karena itu, pengelolaan limbah ikan diperlukan untuk mengatasi masalah lingkungan dan memaksimalkan pemanfaatan biomassa untuk tujuan komersial bernilai tinggi. Pemanfaatan alternatif produk samping ikan kini menjadi fokus utama karena berperan penting dalam pertumbuhan ekonomi dan pembangunan berkelanjutan (Coppola dkk., 2021).

Limbah perikanan merupakan salah satu sumber potensial peptida bioaktif yang sering kali terbuang dalam jumlah besar. Salah satunya ialah limbah kulit ikan patin yang mencakup 5,12-6,14% dari berat total mengandung kolagen yang dapat dihidrolisis menjadi peptida aktif (Hong dkk., 2020; Li dkk., 2023; N. Zhu dkk., 2024). Limbah kulit ikan patin, mengandung kadar protein sebesar 60-90%, yang kaya akan asam amino esensial, asam lemak omega-3, vitamin (A, B, D), dan mineral seperti kalsium dan seng (Coppola dkk., 2021; Yuda dkk., 2023).

Kulit ikan patin berpotensi untuk dimanfaatkan menjadi produk bernilai tinggi, seperti kolagen. Kolagen yang dihasilkan dari ikan tropis seperti ikan patin berfungsi sebagai pengirim sinyal endotel untuk menarik sel endotel plus, memperbesar produksi faktor pertumbuhan dalam meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru, mempercepat sistem vaskular pada luka, mampu menangkap radikal bebas dan menekan pertumbuhan bakteri (Geahchan dkk., 2022; Mathew-Steiner dkk., 2021; Yanti dkk., 2022).

Kolagen dapat dihidrolisis menggunakan metode kimiawi maupun enzimatik. Hidrolisis kimiawi dengan asam asetat atau NaOH merupakan metode yang cepat dan ekonomis, namun berisiko menyebabkan degradasi tidak terkontrol serta merusak asam amino esensial seperti hidrosiprolin. Di sisi lain, hidrolisis enzimatik menggunakan protease seperti papain dan pepsin lebih selektif dalam mempertahankan struktur kolagen, tetapi memiliki biaya tinggi dan pemotongan yang rendah (Hou & Chen, 2023; Kumar dkk., 2021; Siddik dkk., 2021).

Penelitian *in vitro* mengungkapkan bahwa hasil ekstraksi kolagen ikan bervariasi berdasarkan jenis metode hidrolisis yang digunakan. Studi sebelumnya melaporkan bahwa ekstraksi ASC dan PSC dari kulit ikan sturgeon mencapai 17,3% dan 50,2%. Sedangkan pada ikan tuna mata besar, ASC menghasilkan rendemen $3,05 \pm 0,82\%$, bromelin mencapai $42,76 \pm 4,72\%$, papain (PSC) $15,20 \pm 6,27\%$, pepsin (PSC) tertinggi $52,02 \pm 0,59\%$, dan tripsin $13,83 \pm 1,95\%$ (Devita dkk., 2021; Hou & Chen, 2023). Penelitian yang membahas perbandingan metode hidrolisis pada kolagen kulit ikan patin masih terbatas. Akan tetapi, temuan yang ada menunjukkan bahwa kolagen kulit ikan patin hasil hidrolisis kimiawi mengandung protein 30-50% yang didominasi oleh asam amino glisin, prolin, alanin, dan hidrosiprolin, serupa dengan komposisi asam amino kolagen dari kulit ikan lain seperti kerapu, salmon, dan nila (Adejumo dkk., 2022; Chinh dkk., 2019; Yanti dkk., 2022; Q. Zhang dkk., 2024).

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa kolagen tipe 1 dari kulit ikan nila dan lele dapat digunakan untuk menyembuhkan luka dengan meningkatkan migrasi fibroblast dan neutrofil, merangsang pembentukan matriks kulit baru,

serta mengurangi bekas luka (Abbas dkk., 2022; Al-Hassan dkk., 2020; Andini dkk., 2020; Munahi dkk., 2025). Kolagen Tipe 1 dari ikan kodan nila secara efektif memicu migrasi dan proliferasi sel, mempertahankan lipid bioaktif dan omega-3 yang esensial untuk regenerasi jaringan dan mengurangi peradangan. Selain itu, kolagen tipe 1 kulit ikan gabus dan kolagen yang dimodifikasi menunjukkan pembentukan pembuluh darah baru, rekonstruksi ECM, memiliki sifat antibakteri, serta menekan stres oksidatif. (H. Chen dkk., 2021; Idramsyah dkk., 2024; Nandi dkk., 2022). Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara khusus mengevaluasi kemampuan kolagen kulit ikan patin dalam pengobatan luka diabetes baik secara *in vitro* maupun *in silico*. Penelitian ini penting dilakukan sebagai dasar ilmiah untuk mengetahui potensi kolagen kulit ikan patin sebagai agen penyembuh luka diabetes, sehingga dapat mendukung pengembangan terapi alternatif yang lebih efektif dan terjangkau untuk pengobatan luka diabetes yang hingga saat ini masih menjadi tantangan dunia medis.

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas peptida aktif dari limbah kulit ikan patin sebagai kandidat agen penyembuh luka kronik pada penderita diabetes. Optimasi metode ekstraksi dan hidrolisis kolagen kulit ikan patin dilakukan untuk meningkatkan rendemen dan kualitas hidrolisat yang dihasilkan. Sementara studi *in silico* menggunakan simulasi *molecular docking* diterapkan untuk menganalisis interaksi peptida dengan enzim target pro angiogenesis, antioksidan, dan antibakteri seperti VEGFR2, MMP2, KEAP1, dan bakteri *Staphylococcus aureus* serta membandingkan afinitas pengikatan dan stabilitasnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah umum yang menjadi fokus kajian dalam penelitian ini ialah “Bagaimana karakteristik ekstrak dan hidrolisat kolagen dari limbah kulit ikan patin serta prediksi potensi bioaktivitasnya secara *in silico* sebagai agen penyembuh luka diabetes?”. Rumusan masalah umum tersebut, kemudian diperinci menjadi pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Yunita Rachmawati, 2025

KARAKTERISASI EKSTRAK DAN HIDROLISAT KOLAGEN DARI LIMBAH KULIT IKAN PATIN SERTA PREDIKSI POTENSI BIOAKTIVITASNYA SECARA *IN SILICO* SEBAGAI AGEN PENYEMBUH LUKA DIABETES

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

1. Bagaimana karakteristik ekstrak dan hidrolisat kolagen yang dihasilkan dari limbah kulit ikan patin?
2. Bagaimana afinitas pengikatan peptida aktif terhadap *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR2), *Matrix Metalloproteinase 2* (MMP2) (pro-angiogenesis), *Kelch-like ECH-associated protein 1* (KEAP1) (antioksidan), dan *DNA Gyrase* dari *Staphylococcus aureus* (antibakteri) sebagai target penyembuhan luka berdasarkan studi *docking* molekuler?
3. Bagaimana interaksi molekular peptida aktif dengan VEGFR2, MMP2, KEAP1, dan *DNA Gyrase* secara *in silico* sebagai kandidat agen penyembuhan luka diabetes berdasarkan studi *docking* molekuler?

1.3 Tujuan

Tujuan secara umum penelitian ini ialah untuk mengetahui efektivitas peptida aktif dari limbah kulit ikan patin sebagai kandidat sebagai agen penyembuh luka kronik pada penderita. Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menganalisis karakteristik ekstrak dan hidrolisat kolagen yang dihasilkan dari limbah kulit ikan patin.
2. Menganalisis afinitas pengikatan peptida aktif terhadap *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR2), *Matrix Metalloproteinase 2* (MMP2) (pro-angiogenesis), *Kelch-like ECH-associated protein 1* (KEAP1) (antioksidan), dan *DNA Gyrase* dari *Staphylococcus aureus* (antibakteri) sebagai target penyembuhan luka berdasarkan studi *docking* molekuler.
3. Menganalisis interaksi molekular peptida aktif dengan VEGFR2, MMP2, KEAP1, dan *DNA Gyrase* secara *in silico* sebagai kandidat agen penyembuhan luka diabetes berdasarkan studi *docking* molekuler.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memiliki manfaat seperti:

1. Meningkatkan pemahaman mengenai metode ekstraksi dan hidrolisis terhadap karakteristik dan efektivitas peptida aktif yang dihasilkan dari limbah kulit ikan patin.

2. Meningkatkan pemahaman mengenai bioaktivitas peptida aktif dari limbah kulit ikan patin dalam proses penyembuhan luka diabetes.
3. Mengevaluasi potensi peptida aktif dari limbah kulit ikan patin secara *in silico* sebagai alternatif alami dalam proses penyembuhan luka diabetes dengan risiko efek samping yang lebih rendah.
4. Membuka peluang dalam pengembangan produk kesehatan dan nutrisi, seperti suplemen, kosmetik, dan sediaan farmasi untuk pengelolaan diabetes berbasis peptida aktif dari limbah kulit ikan patin.
5. Mendukung keberlanjutan lingkungan dengan mengurangi pencemaran dari industri perikanan.