

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. 1 Latar Belakang

Pada tahun 2014 penderita *diabetes mellitus* di dunia mencapai 422 juta jiwa. Di Indonesia jumlah penderita sebanyak 9,1 juta jiwa. Secara epidemiologi, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi *diabetes mellitus* di Indonesia mencapai 21,3 juta jiwa. Jumlah penderita diabetes di Indonesia menduduki peringkat ke-4 dunia setelah China, India, dan Amerika Serikat. Diabetes adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting, menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia (International Diabetes Federation [IDF], 2017).

*Diabetes mellitus* adalah penyakit kronis dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes tipe-2 atau lebih dikenal sebagai diabetes “tidak tergantung” insulin (*non-insulin dependent diabetes mellitus*, NIDDM) merupakan tipe DM yang menyumbang 90-95% dari semua kasus diabetes yang didiagnosis pada orang dewasa, dan ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah postprandial yang abnormal, yang disebut hiperglikemia postprandial (International Diabetes Federation [IDF], 2017).

Akarbosa adalah inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase oral yang digunakan dalam manajemen pengobatan *diabetes mellitus* tipe-2 (Ademiluyi & Oboh, 2013; Balfour & McTavish, 1993). Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi dan memperlambat pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsi glukosa intestinal, sehingga dapat mengurangi kenaikan kadar glukosa darah *postprandial* pada pasien *diabetes mellitus* tipe-2 (Li, 2012; Shinde *et al.*, 2008). Akarbosa merupakan obat sintetis yang telah dilaporkan dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti rasa mual, perut kembung, dan diare (Feng *et al.*, 2011).

Enzim dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) adalah enzim yang berperan dalam meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon (Jose & Inzucchi, 2012). Linagliptin adalah inhibitor enzim dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) yang digunakan untuk perawatan penderita *diabetes mellitus* tipe-2 (Toth, 2011).

Linagliptin memiliki efek samping seperti sakit kepala, batuk, dan kadar gula terlalu rendah (Cunha, 2020).

Enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) adalah enzim yang peningkatan ekspresinya sangat berkaitan dengan gejala obesitas dan diabetes seperti inflamasi, stres oksidatif, dan disregulasi lipid (Shin *et al.*, 2008). Inhibitor enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) adalah polidatin (Mele *et al.*, 2018). Eksplorasi sumber inhibitor G6PD masih terbatas (Mele *et al.*, 2018). Adanya efek samping dari akarbose dan linagliptin, serta inhibitor G6PD yang terbatas, sehingga perlu dilakukan eksplorasi sumber alami inhibitor keempat enzim tersebut, yang diharapkan mempunyai efek samping yang minimal.

Saat ini, telah diteliti Eksopolisakarida (EPS) dari berbagai macam spesies, seperti bakteri dan tumbuhan tingkat tinggi. EPS menjadi bagian yang menarik dalam bidang penelitian karena sifat EPS yang ramah lingkungan dan mempunyai banyak aplikasi seperti antioksidan, antitumor, anti-inflamasi, *imunomodulator*, penstabil, pengemulsi, pengental, antibiofilm dan bioflokulan. Eksopolisakarida (EPS) merupakan bagian yang cukup banyak dari polimer ekstraseluler (Xiao & Zheng, 2016). EPS dari spesies lain telah banyak diteliti, akan tetapi penelitian tentang EPS dari mikroalga belum banyak diteliti. Dengan banyaknya manfaat dari EPS, diperlukan eksplorasi EPS lebih lanjut dari sumber mikroalga.

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes pada polisakarida alginat, xanthan, dan polisakarida yang berasal dari mikroba, tumbuhan, jamur, dan alga (Giavasis & Biliaderis, 2006; Hu *et al.*, 2018). EPS dari mikroalga *Porphyridium cruentum* menunjukkan inhibisi terhadap  $\alpha$ -glukosidase sebesar 71,57% (Setyaningsih *et al.*, 2013). EPS dari mikroalga *Spirulina plantesis* juga menunjukkan inhibisi terhadap  $\alpha$ -glukosidase sebesar 26,22% (Afifah, 2017). *Dictyosphaerium chlorelloides* merupakan salah satu mikroalga penghasil EPS yang disekresikan keluar sel. EPS dari *Dictyosphaerium chlorelloides* juga diduga berpotensi sebagai kandidat antidiabetes.

*Molecular docking* adalah metode simulasi komputasi kimia yang digunakan sebagai uji pendahuluan pada penemuan obat. Simulasi menggunakan *molecular docking* merupakan metode yang efisien secara waktu dan biaya (U. Rashid *et al.*, 2013). *Molecular docking* dapat memodelkan interaksi antara molekul

kecil dengan protein pada level atom, sehingga dapat diketahui karakteristik molekul pada sisi pengikatan protein (Ad, 2008).

Penelitian tentang interaksi molekuler EPS dengan enzim-enzim yang berperan dalam regulasi karbohidrat belum banyak dilakukan. Pada penelitian ini dilakukan analisis *molecular docking* sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui aktivitas dan interaksi molekuler EPS dari mikroalga *Dictyosphaerium chlorelloides* dalam menghambat enzim-enzim yang berperan dalam regulasi karbohidrat yaitu  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD). Hal ini bertujuan untuk mengetahui potensinya sebagai kandidat antidiabetes tipe-2.

## 1. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah dalam penelitian adalah “Bagaimana potensi eksopolisakarida *Dictyosphaerium chlorelloides* sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 berdasarkan studi *molecular docking*?”. Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu :

1. Bagaimana afinitas pengikatan eksopolisakarida *Dictyosphaerium chlorelloides* dengan enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*?
2. Bagaimana interaksi molekuler eksopolisakarida *Dictyosphaerium chlorelloides* dengan enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*?
3. Bagaimana visualisasi sisi pengikatan dan sifat inhibisi eksopolisakarida *Dictyosphaerium chlorelloides* dengan enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*?

## 1. 3 Tujuan Penelitian

Sejalan dengan rumusan masalah, maka penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menganalisis afinitas pengikatan eksopolisakarida *Dictyosphaerium chlorelloides* dengan enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase

- (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*.
2. Menganalisis interaksi molekuler eksopolisakarida *Dictyosphaerium chlorelloides* dengan enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*.
  3. Menganalisis visualisasi sisi pengikatan dan sifat inhibisi eksopolisakarida *Dictyosphaerium chlorelloides* dengan enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*.

#### **1. 4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi dari eksopolisakarida (EPS) mikroalga sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 melalui studi *molecular docking*. Pada studi ini interaksi molekuler antara EPS dengan enzim-enzim yang berkaitan dengan penyakit diabetes, akan dibandingkan dengan interaksi antara kontrol positif inhibitor enzim yaitu akarbosa, linagliptin, dan polidatin. Informasi yang diperoleh dari studi *molecular docking* ini merupakan informasi awal sebelum dilakukan penelitian lebih lanjut secara laboratorium. Informasi tersebut dapat digunakan sebagai pertimbangan pemanfaatan EPS yang selanjutnya dapat dijadikan sebagai kandidat agen terapi alami antidiabetes tipe-2.

#### **1. 5 Struktur Organisasi Skripsi**

Skripsi ini tersusun atas lima bab, yaitu Pendahuluan, Tinjauan Pustaka, Metode Penelitian, Hasil dan Pembahasan, serta Kesimpulan dan Rekomendasi. Bab Pendahuluan berisi Latar Belakang, Rumusan Masalah, Tujuan, Manfaat, dan Struktur Organisasi Skripsi. Tinjauan Pustaka berisi teori dan informasi yang digunakan dalam penelitian. Metode Penelitian berisi informasi pengerjaan penelitian (waktu dan tempat) serta teknis pelaksanaan penelitian. Hasil dan pembahasan berisi penjelasan data yang diperoleh dari penelitian. Informasi yang diperoleh dianalisis melalui perbandingan dengan informasi yang telah ada sebelumnya. Bab Kesimpulan dan Rekomendasi terdapat informasi yang menjawab rumusan masalah pada Bab Pendahuluan dan hasil kajian secara ilmiah untuk penelitian selanjutnya.