

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Dalam kehidupan sehari-hari, manusia terpapar patogen berbahaya dan polutan lingkungan yang dapat mempengaruhi status kesehatan dan homeostasis tubuh. Munculnya penyakit menular baru seperti COVID-19 menciptakan keadaan dimana masyarakat harus memprioritaskan kesehatan fisik terutama dalam menjaga daya tahan tubuh. Sistem kekebalan adalah garis pertahanan pertama yang diaktifkan setelah infeksi. Sistem kekebalan bawaan mendeteksi infeksi dan memulai berbagai mekanisme pertahanan mikroorganisme melalui *germline-encoded pattern recognition receptors* (PRRs) (Suresh & Mosser, 2013). Namun, ketersediaan antibodi tidak menjamin bahwa tubuh kita akan terlindungi karena dapat terjadinya ketidakseimbangan respon imun, sehingga dikembangkan kelas molekul tertentu yang secara keseluruhan disebut imunomodulator. Imunomodulator adalah senyawa kimia yang berfungsi untuk memodifikasi sistem kekebalan tubuh dengan memperkuat (imunostimulan) atau melemahkan (imunosupresan) produksi antibodi serum (Catanzaro *et al.*, 2018).

Peptida bioaktif dari organisme laut sebagai sumber senyawa bioaktif sedang marak menjadi fokus penelitian. Organisme laut menghasilkan berbagai macam metabolit sekunder yang tidak dapat ditemukan di tempat lain dengan sifat unik karena hidup di habitat yang kompleks dan terekspos terhadap kondisi ekstrim seperti salinitas, tekanan, suhu, dan pencahayaan (Hamed *et al.*, 2015). Setiap spesies organisme laut bersifat unik karena keragaman taksonomi yang luas dengan berbagai karakteristik khusus, sehingga peptida bioaktif organisme laut memiliki bioaktivitas lebih baik pada beberapa aspek dibandingkan dengan peptida bioaktif organisme darat (Wang *et al.*, 2017). Berbagai kendala dalam mengeksplorasi perairan dalam mengakibatkan banyak produk alami bioaktif yang belum diisolasi, diidentifikasi dan dikarakterisasi, sehingga lautan merupakan sumber yang kaya akan senyawa baru (Cheung *et al.*, 2015).

Penelitian menunjukkan bahwa daging ikan *Pacific Whiting* atau *Jack Salmon* (*Merluccius productus*) memiliki bioaktivitas sebagai imunomodulator (Duarte *et al.*, 2006). Aktivitas imunomodulator biopeptida dari hasil laut ditunjukkan oleh ikan gulama (*Nibea japonica*) dan teripang (*Stichopus chloronotus*) melalui jalur NF- $\kappa$ B keduanya terhadap sel makrofag mencit (sel RAW 264.7) (Jiang *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2020). Pada beberapa penelitian menunjukkan potensi bioaktivitas pada ordo Anguillaformes, diantaranya hidrolisat protein belut (*Anguilla marmorata*) sebagai agen antimikroba dan lendir kulit belut sawah atau *Asian Swamp Eel* (*Monopterus albus*) sebagai antibakteri (Cheng *et al.*, 2020; Hilles *et al.*, 2019). Hasil penelitian lain menunjukkan aktivitas antibakteri lendir *Anguilla* spp. yang ditunjukkan dengan penghambatan terhadap *Salmonella typhi* (Nurtamin *et al.*, 2016). *Japanese Eel* atau sidat jepang (*Anguilla japonica*) juga diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan enzim penghambat angiotensin (ACE) (Abebe *et al.*, 2020). Selain itu, *European Eel* (*Anguilla anguilla*) berperan dalam aktivasi stimulasi makrofag pada sel RAW264.7 dengan mengaktifkan jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dan MAPK (Yao *et al.*, 2020).

Penelitian pada ikan sidat yang terdapat dalam ordo Anguillaformes ditunjukkan oleh berbagai bagian ikan sidat diantaranya lendir dan kulit, namun penelitian terhadap daging ikan sidat belum banyak dilakukan. Potensi ikan sidat sebagai komoditas pangan dengan nilai nutrisi yang tinggi memberikan peluang pemanfaatan yang luas. Konsumsi ikan sidat memiliki manfaat kesehatan yang sangat baik untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit (Wijayanti & Setiyorini, 2018). Daging ikan sidat memiliki kandungan gizi yang tinggi dibandingkan dengan ikan komersial lainnya seperti salmon (Ratucoreh & Retnoaji, 2018). Spektrum bioaktivitas peptida organisme laut yang luas memiliki potensi *nutraceutical*. *Nutraceutical* adalah kata yang dibentuk dari kombinasi nutrisi dan farmasi.

Nilai obat tinggi yang menarik perhatian industri farmasi dan *nutraceutical* dengan harapan dapat digunakan dalam pengobatan atau pencegahan berbagai penyakit. Peptida bioaktif biasanya termasuk ke dalam produk *nutraceutical*. *Nutraceuticals* adalah komponen berasal dari makanan (terjadi secara alami atau dihasilkan secara enzimatis) yang nilai gizinya memberikan efek fisiologis pada tubuh (Suarez-Jimenez *et al.*, 2012). Produk *nutraceutical* dilansir dapat mencegah penyakit kronis, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, mengendalikan kondisi stres, mengontrol berat

badan, mengatur kadar glukosa darah, meningkatkan fungsi kognitif, menunda proses penuaan atau meningkatkan harapan hidup, dan lain-lain (Cheung *et al.*, 2015).

Pengembangan senyawa sebagai agen *nutraceutical* dapat dicapai seiring dengan kemunculan metode skrining eksperimental dan *high throughput* dalam perancangan obat. Pendekatan secara tradisional bersifat mahal, memakan waktu, dan kurang efisien untuk menemukan obat terapeutik baru. Untuk mengatasi kelemahan metode tradisional, metode yang lebih efektif dan rasional dilakukan dengan metode *virtual screening* yang dapat dilakukan secara *in silico*. Berdasarkan ketersediaan informasi struktural, metode skrining dapat diklasifikasikan sebagai metode perancangan obat berbasis struktur dan berbasis ligan. Pendekatan perancangan obat berbasis struktur menggambarkan penambatan molekuler sedangkan metode berbasis ligan berurusan dengan hubungan aktivitas struktur kuantitatif dan pemodelan farmakologi (Tripathi & Misra, 2017).

Ikan sidat memiliki banyak potensi sebagai senyawa bioaktif seperti pada penelitian Swandewi (2021), menyatakan bahwa ikan sidat memiliki potensi antiviral sebagai Anti-Covid-19 dengan penambatan molekuler terhadap protein spike SARS-CoV-2. Potensinya sebagai imunomodulator belum diketahui keterlibatannya dalam mekanisme kekebalan tubuh. Penemuan potensi senyawa baru pada ikan sidat dapat mendukung sumber data mengenai potensi ikan sidat sebagai senyawa bioaktif yang masih terbilang minim. Fenomena maraknya penelitian dalam pengembangan senyawa bioaktif dari sumber laut juga mendasari penelitian yang dilakukan untuk mengidentifikasi aktivitas senyawa bioaktif dari ikan sidat secara *in silico* khususnya sebagai imunomodulator yang mampu mengaktifkan sistem kekebalan tubuh sebagai produk *nutraceutical* dalam memelihara kesehatan tubuh.

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Rumusan masalah dari penelitian adalah “Bagaimana potensi senyawa bioaktif pada daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai imunomodulator?” Pertanyaan penelitian yang muncul berdasarkan rumusan masalah di atas adalah sebagai berikut.

1. Bagaimanakah penentuan senyawa ligan uji sebagai imunomodulator dari daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) pada penambatan molekuler?

2. Bagaimanakah penentuan protein target sebagai reseptor pada penambatan molekuler terhadap senyawa ligan uji?
3. Bagaimanakah konstruksi jaringan interaksi antar protein dan analisis fungsi biologis protein target yang diperoleh?
4. Bagaimanakah tahap preparasi penambatan molekuler?
5. Bagaimanakah visualisasi dan analisis afinitas pengikatan, rongga pengikatan, dan interaksi molekuler sebagai hasil penambatan molekuler antara senyawa ligan uji dari daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) dengan protein target?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif imunomodulator pada daging ikan pada sidat melalui penambatan molekuler dengan tujuan khusus dari penelitian yaitu sebagai berikut.

1. Menganalisis potensi senyawa metabolit sekunder pada daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai imunomodulator.
2. Menganalisis afinitas pengikatan, rongga pengikatan, dan interaksi molekuler hasil penambatan molekuler antara senyawa metabolit sekunder pada daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai imunomodulator dan protein target.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian mengenai penambatan molekuler ini adalah sebagai berikut.

1. Sebagai sumber informasi senyawa metabolit sekunder pada daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) yang bersifat sebagai imunomodulator.
2. Sebagai sumber informasi dalam pengembangan implementasi potensi senyawa imunomodulator metabolit sekunder daging ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) untuk suplemen atau obat peningkat imunitas tubuh.

### 1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Struktur organisasi skripsi berisi mengenai keseluruhan dan pembahasan isi dari setiap bab sebagai berikut.

#### 1. BAB I Pendahuluan

Pada BAB I Pendahuluan berisi tentang latar belakang penelitian, yaitu mengenai ketidakseimbangan sistem kekebalan tubuh, pemanfaatan peptida bioaktif dari

sumber laut sebagai imunomodulator, potensi sumber senyawa bioaktif imunomodulator sebagai nilai obat, dan potensi senyawa bioaktif pada ikan sidat untuk mengetahui potensi senyawa metabolit sekunder ikan sidat sebagai imunomodulator dengan pemanfaatan penambatan molekuler. Bab I juga berisi rumusan masalah, tujuan, dan manfaat penelitian.

## 2. BAB II Kajian Pustaka

Pada BAB II Tinjauan Pustaka berisi landasan yang digunakan dalam penelitian. Tinjauan pustaka meliputi uraian tentang aktivitas bioaktif senyawa imunomodulator, mekanisme imunomodulator dalam homeostatis sistem kekebalan, deskripsi mengenai ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*), farmakologi jaringan, dan penambatan molekuler.

## 3. BAB III Metode Penelitian

Pada BAB III berisi uraian mengenai metode yang digunakan dalam penelitian berupa jenis penelitian, waktu dan lokasi penelitian, alat dan bahan yang digunakan, prediksi senyawa sebagai ligan, prediksi protein sebagai reseptor, preparasi ligan, preparasi reseptor, preparasi penambatan molekuler, validasi penambatan penambatan molekuler, analisis afinitas pengikatan dan visualisasi interaksi molekuler.

## 4. BAB IV Temuan dan Pembahasan

Pada BAB IV membahas hasil penelitian penambatan molekuler berdasarkan rumusan masalah. Dalam bab ini dipaparkan hasil dari setiap alur penelitian berdasarkan hasil temuan mulai dari tahap preparasi sebelum penambatan hingga analisis hasil afinitas pengikatan dan visualisasi interaksi molekuler.

## 5. BAB V Simpulan, Implikasi, dan Rekomendasi

Pada BAB V terdapat simpulan, implikasi, dan rekomendasi terkait penelitian yang telah dilakukan.