

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia memiliki 10,7 juta penderita diabetes pada tahun 2019 dan merupakan salah satu prevalensi absolut tertinggi di dunia. Hal ini diproyeksikan akan meningkat menjadi 16,6 juta pada tahun 2045 (Hidayat *et al.*, 2022). Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik kronis yang kompleks. Diabetes mellitus tipe 2 adalah jenis yang paling umum. Pada diabetes mellitus tipe 2 tubuh tidak merespon insulin dengan baik (resistensi insulin) yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia (Zhou *et al.*, 2021). Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kadar glukosa darah naik secara drastis (Ubaidillah *et al.*, 2021). Hiperglikemia terjadi bila kadar glukosa darah melebihi 200 mg/dL (Sinulingga *et al.*, 2020). Kadar glukosa dalam darah meningkat dikarenakan pankreas tidak dapat memproduksi hormon insulin sesuai dengan kebutuhan tubuh (Yuniati *et al.*, 2017).

Kadar glukosa darah tergantung dengan kemampuan produksi dan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas (Kumar *et al.* 2010). Insulin merupakan hormon yang berperan penting dalam mengatur keseimbangan glukosa darah pada sirkulasi darah. Ketidakseimbangan antara transportasi glukosa ke dalam sel dengan produksi insulin oleh pankreas akan menyebabkan terjadinya diabetes melitus (Yuniastuti *et al.*, 2018). Hiperglikemia kronis dapat meningkatkan risiko terjadinya serangan jantung, gagal ginjal, dan kerusakan saraf (Yang *et al.*, 2020).

Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan efek antidiabetes dari protein dan peptida yang berasal dari ikan melalui berbagai mekanisme molekuler seperti stimulasi sekresi *glukagon-like peptide-1* (GLP-1), menghambat aktivitas *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV), dan mengurangi konsentrasi glukosa darah (Harnedy *et al.*, 2018a, 2018b). *Glukagon-like peptide* (GLP)-1 adalah polipeptida yang mempromosikan insulin yang diproduksi oleh sel-sel endokrin usus. Asupan gula dan lipid merangsang

pelepasan GLP-1. Reseptor GLP-1 (GLP-1R) adalah reseptor berpasangan protein G (GPCR). GLP-1 mengikat GLP-1R dan mengaktifkan adenilat siklase untuk menghasilkan cAMP. Protein kinase A (PKA) dan protein pertukaran yang langsung diaktifkan oleh target ganda cAMP (EPAC2) meningkatkan sekresi insulin yang dirangsang glukosa. GLP-1 merangsang peningkatan sekresi insulin ketika kadar glukosa darah naik, tetapi ketika kadar glukosa darah terlalu rendah tampaknya mempertahankan tingkat sekresi insulin normal. Seiring dengan GLP-1, incretins (sekelompok hormon metabolik yang mendorong sekresi insulin) juga termasuk polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa (GIP), yang memainkan peran serupa dalam menstimulus sekresi insulin. Memperpanjang efek hipoglikemik GLP-1 dan GIP dengan menghambat DPP-IV adalah salah satu mekanisme kunci pengobatan diabetes mellitus tipe 2 (Guolauri *et al.*, 2020).

Beberapa obat sintetis seperti thiazolidinediones, metformin, akarbosa saxagliptin, linagliptin, sitagliptin, dan vildagliptin telah banyak digunakan. Akan tetapi, obat tersebut memiliki efek samping seperti sakit kepala, infeksi saluran kemih, dan saluran pernapasan yang membatasi penggunaannya (Harnedy Rothwell *et al.*, 2020; Song, Wang, Du, Ji, & Mao, 2017). Peningkatan jumlah pasien dan pembatasan obat diabetes mendorong pencarian senyawa baru dari berbagai sumber alternatif terbarukan. Salah satu sumber yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antihiperlikemik dan antidiabetes diantaranya kulit ikan salmon dan limbah kerang (Lauritano *et al.*, 2016).

Ikan, termasuk ikan salmon (*Salmo Salar*) dikenal sebagai sumber protein. Salah satu protein dalam ikan yang digunakan sebagai agen antidiabetes adalah kolagen. Sumber utama kolagen industri terutama berasal dari hewan, yaitu dari kulit, tulang babi dan sapi. Akan tetapi, wabah penyakit hewan seperti *bovine spongiform encephalopathy* (BSE), penyakit mulut dan kuku (PMK), dan kekhawatiran agama tertentu telah memberlakukan pembatasan penggunaan kolagen hewan. Kolagen laut yang berasal dari kulit ikan sebagai alternatif yang lebih baik dibandingkan kolagen hewan darat (Kumar *et al.*, 2019). Asam amino berkontribusi pada stabilisasi kolagen melalui mempertahankan keutuhan struktur triple helix. Kandungan asam amino berbeda di antara kolagen dari

berbagai spesies ikan yang disebabkan oleh suhu di habitat ikan. Kandungan asam amino menggunakan metode *Acid Soluble Collagen* (ASC) lebih tinggi ditemukan pada spesies ikan yang hidup di daerah hangat dibandingkan dengan ikan air dingin (Truong *et al.*, 2021).

Pada studi lain, Zhang *et al.* (2016) memberikan peptida kolagen kulit ikan nila pada tikus KM diabetes pada 0,85 dan 1,7 g/kg BB selama 25 hari dan menemukan bahwa dosis tinggi 1,7 g/kg menunjukkan efek hipoglikemik melalui penurunan kadar glukosa darah sebesar 31,8%. Peptida protein mempunyai karakteristik yang berbeda-beda dalam menghambat enzim. Selain uji aktivitas antidiabetes secara *in vitro*, adapun uji secara *in silico* dengan memprediksi interaksi pengikatan yang dapat membantu mengidentifikasi target obat melalui alat bioinformatika (Damián-Medina *et al.*, 2020).

Skrining antidiabetes meliputi evaluasi fungsi enzim spesifik yang terlibat dalam metabolisme gula misalnya, enzim  $\alpha$ -amilase, enzim  $\alpha$ -glukosidase, *aldose reduktase*, *glukosa-6 fosfatase*, enzim *dipeptidil peptidase IV* (DPP-IV) (Lauritano, *et al* 2016). Enzim  $\alpha$ -amilase target terapi utama dalam sistem pencernaan, mengkatalisis langkah awal dalam hidrolisis pati menjadi maltosa, yang selanjutnya didegradasi oleh  $\alpha$ -glukosidase menjadi glukosa. Dengan demikian, penghambatan hidrolisis pati dicapai dengan mengurangi aksi  $\alpha$ -amilase dalam mengatur lonjakan glukosa pada hiperglikemia postprandial sehingga strategi yang mungkin dalam mengobati diabetes tipe-2. (Dandekar *et al.*, 2021). Sedangkan *glukosa-6-fosfatase* dan *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV) terlibat dalam metabolisme glukosa (Lauritano, *et al* 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan ekstraksi kolagen dari kulit ikan salmon dan analisis potensinya sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 melalui uji secara *in vitro* dan *in silico* menggunakan *molecular docking*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, maka rumusan penelitian ini adalah “Bagaimana aktivitas ekstrak kolagen dari kulit ikan salmon (*salmo salar*) sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 secara *in vitro* dan *in silico*”.

Berdasarkan rumusan masalah tersebut diuraikan pertanyaan penelitian sebagai berikut.

1. Bagaimana karakterisasi ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*)?
2. Bagaimana aktivitas penghambatan ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) terhadap enzim  $\alpha$ -amilase cairan saliva manusia dan enzim *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) secara *in vitro*?
3. Bagaimana afinitas pengikatan, interaksi molekuler, dan sifat inhibisi dari kolagen tipe I ikan salmon (*Salmo salar*) terhadap enzim  $\alpha$ -amilase dan *dipeptidil peptidase-IV* (DPP-IV) berdasarkan kajian *in silico* menggunakan *molecular docking*?
4. Bagaimana afinitas pengikatan, interaksi molekuler, dan sifat inhibisi peptida aktif dari kolagen tipe I ikan salmon (*Salmo salar*) terhadap enzim  $\alpha$ -amilase dan *dipeptidil peptidase-IV* (DPP-IV) berdasarkan kajian *in silico* menggunakan *molecular docking*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian sebagai berikut.

1. Menganalisis karakterisasi ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*)
2. Menganalisis aktivitas penghambatan ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) terhadap alfa amilase cairan saliva manusia dan enzim *dipeptidil peptidase-IV* (DPP-IV).
3. Menganalisis afinitas pengikatan, interaksi molekuler, dan sifat inhibisi dari kolagen tipe I ikan salmon (*Salmo salar*) terhadap enzim  $\alpha$ -amilase dan *dipeptidil peptidase-IV* (DPP-IV) berdasarkan kajian *in silico* menggunakan *molecular docking*.
4. Menganalisis afinitas pengikatan, interaksi molekuler, dan sifat inhibisi peptida aktif dari kolagen tipe I ikan salmon (*Salmo salar*) terhadap enzim  $\alpha$ -amilase dan *dipeptidil peptidase-IV* (DPP-IV) berdasarkan kajian *in silico* menggunakan *molecular docking*.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian yang dilakukan diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai ekstrak kolagen dari ikan salmon (*Salmo salar*) yang dapat memiliki potensi sebagai kandidat antidiabetes. Data-data yang diuraikan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk memanfaatkan limbah ikan yang dapat dikembangkan dalam berbagai bioaktivitas terutama pemanfaatam dalam pengembangan obat antidiabetes lebih lanjut.

#### 1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini terdiri dari lima bab yakni bab I yang memuat pendahuluan dan tersusun atas latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, serta struktur organisasi skripsi. Bab II memuat kajian pustaka yang mengemukakan teori dan informasi yang berkaitan dengan penelitian seperti mengenai diabetes mellitus tipe-2, enzim  $\alpha$ -amilase, enzim *dipeptidil peptidase-IV*, ikan salmon, kolagen, kolagen hidrolisat, dan *molecular docking*. Bab III memuat metode penelitian yang meliputi waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur kerja penelitian. Bab IV memuat hasil dan pembahasan, yang memaparkan dan menjelaskan hasil penelitian secara *in vitro* mengenai karakterisasi ekstrak kolagen kulit ikan salmon dan aktivitas inhibisi ekstrak kolagen terhadap enzim DPP-IV dan enzim  $\alpha$ -amilase serta studi *in silico* mengenai interaksi molekuler dan afinitas pengikatan kolagen dengan enzim DPP-IV dan enzim  $\alpha$ -amilase, interaksi molekuler dan afinitas pengikatan peptida aktif dengan enzim DPP-IV dan enzim  $\alpha$ -amilase, serta sifat inhibisi peptida aktif terhadap enzim DPP-IV dan enzim  $\alpha$ -amilase. Bab V memuat kesimpulan yang mencakup rangkuman temuan penelitian yang menjawab rumusan masalah penelitian pada bab I dan saran peneliti untuk penelitian selanjutnya.