

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Terjadinya pandemi COVID-19 yang diakibatkan oleh virus corona SARS-CoV-2 telah menjadi tantangan yang baru di seluruh dunia. Virus ini pertama kali diidentifikasi pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Cina (Pokhrel & Chhetri, 2021). Transmisi COVID-19 terjadi secara zoonosis yang dapat berlangsung antara hewan ke hewan, hewan ke manusia, ataupun manusia ke manusia melalui jalur udara maupun *fecal-oral* (Jin *et al.*, 2020). Karena penyebarannya yang cepat dan meluas ke berbagai negara, *World Health Organization* (WHO) pun secara resmi mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Februari 2020 (Casella *et al.*, 2020).

Berbagai upaya pencegahan dan perawatan telah dilakukan untuk menanggulangi peningkatan kasus infeksi dan kematian akibat virus tersebut (Fan *et al.*, 2020). Beberapa kasus positif infeksi virus SARS-CoV-2 tidak menunjukkan gejala, sebagian lainnya menunjukkan gejala pernapasan seperti flu dengan kategori ringan, sedang, tetapi sebagian lagi berkembang menjadi kritis (Elezkurtaj *et al.*, 2021). Salah satu faktor yang dapat meningkatkan risiko kondisi kronis seperti komplikasi dan bahkan kematian pada pasien COVID-19 di antaranya usia dan komorbid, seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, penyakit paru-paru, dan diabetes (Poblador-plou *et al.*, 2020). Hal ini dapat terjadi karena virus dapat menyebabkan masalah sirkulasi serta gangguan fungsi pembuluh darah di berbagai organ termasuk mengganggu sistem renin-angiotensin (Jakhmola *et al.*, 2020). Salah satu obat yang digunakan dalam perawatan pasien COVID-19 dengan komorbid inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE1) dan *angiotensin II receptor blockers* (ARBs) (Albini *et al.*, 2020).

*Angiotensin-converting enzyme* (ACE1) merupakan *zinc dependent dicarboxypeptidase* dengan dua domain katalitik yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah dengan mengonversi angiotensin I menjadi angiotensin II melalui pemutusan dipeptida His-Leu (Bernstein *et al.*, 2018). Sementara itu inhibitor ACE1 merupakan obat yang dapat menurunkan tekanan darah dengan cara

menginhibisi konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang biasa digunakan dalam mengobati penyakit kardiovaskular. Beberapa obat yang telah digunakan sebagai inhibitor ACE1 di antaranya lisinopril, enalapril, ramipril, dan trandolapril (Arora & Chauhan, 2013). Meskipun inhibitor ACE1 sudah cukup efektif, tetapi penggunaannya memiliki beberapa efek samping seperti batuk, ruam di kulit, dan angioderma (P. Li *et al.*, 2014).

Adanya efek samping dalam pemakaian inhibitor ACE1 mendorong berbagai penelitian untuk menemukan alternatif lain yang dapat dijadikan sebagai kandidat inhibitor ACE1. Makanan dan tanaman merupakan sumber yang dapat dipertimbangkan dalam penemuan inhibitor baru untuk ACE1 (Khan & Kumar, 2018), salah satunya adalah dari protein ikan salmon. Protein ikan dipilih karena sebagian besar memiliki kualitas lebih baik dibanding kasein dan daging merah atau setara dengan protein ideal seperti laktalbumin (Menon & Lele, 2015). Selain itu protein yang berasal dari mamalia berisiko menimbulkan alergi serta mentransfer penyakit mulut dan kuku (PMK) serta kelompok *bovine spongiform encephalopathies* (BSE) atau sapi gila (Salvatore *et al.*, 2020). Adapun pemilihan ikan salmon dibanding ikan air tawar lain adalah karena kandungan asam aminonya yang lebih lengkap, terutama pada sistein, homosistein, dan tirosin (Avena-Bustillos *et al.* 2006) (Derkach *et al.* 2020).

Kulit ikan salmon merupakan produk samping dari pemrosesan ikan laut yang memiliki kandungan protein sekitar 10-23% dan berpotensi untuk dijadikan sebagai kandidat sumber alternatif peptida bioaktif (Neves *et al.*, 2017). Impor ikan salmon di Indonesia pada tahun 2021 mencapai 1,82% dari seluruh hasil dan produk perikanan dengan volume impor sebesar 4.877.429 kg. Salmon atlantik (*Salmo salar*) menjadi produk salmon yang paling banyak diimpor di antara jenis salmon lainnya dan diimpor dalam berupa ikan utuh bukan *fillet* (PDSPKP, 2022).

Salmon atlantik (*Salmo salar*) merupakan salah satu spesies ikan dengan kandungan gizi yang tinggi (Houston & Macqueen, 2018). Ikan salmon mengandung 16-21% kadar protein dengan asam amino yang lengkap, 0,2-5% lemak, 1,2-1,5% mineral, 0-0,5% karbohidrat, dan 66-81% kadar air (Dawson *et al.*, 2018). Hidrolisat kolagen ikan salmon dilaporkan memiliki berbagai aktivitas seperti sifat peptida anti diabetes, anti hipertensi, inhibitor DPP-IV, antioksidan,

antibeku (R. Jin *et al.*, 2020), dan penyembuhan luka (Mei *et al.*, 2020), akan tetapi penelitian mengenai aktivitas dari kolagen utuh masih kurang dieksplorasi.

Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian mengenai aktivitas inhibitor ACE1 dari kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) melalui studi *in vitro* dan *in silico*. Studi *in vitro* dilakukan melalui uji inhibisi dari kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) terhadap enzim ACE1. Adapun studi *in silico* memprediksi mekanisme molekuler aktivitas sebagai inhibitor ACE1 dari kolagen dan peptida aktif kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) menggunakan metode *molecular docking*. Pada metode ini dilakukan pemodelan struktur kompleks secara komputasi melalui dua atau lebih interaksi molekuler, seperti kompleks protein–protein, protein–ligan, protein–asam nukleat, dan lain sebagainya (Ruyck *et al.*, 2016).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana aktivitas ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) sebagai inhibitor ACE1 berdasarkan studi *in vitro* dan *in silico*?”. Rumusan masalah umum tersebut dapat diperinci menjadi pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*)?
2. Bagaimana aktivitas inhibisi ACE1 dari ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) berdasarkan studi *in vitro*?
3. Bagaimana interaksi molekuler, energi afinitas, dan sisi pengikatan dari kolagen tipe I dan peptida aktif kolagen tipe I ikan salmon (*Salmo salar*) dengan enzim ACE1 berdasarkan studi *in silico*?
4. Bagaimana potensi peptida aktif kolagen tipe I kulit ikan salmon (*Salmo salar*) sebagai inhibitor ACE1 berdasarkan studi *in silico*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian secara umum adalah untuk menganalisis aktivitas ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) sebagai inhibitor ACE1 berdasarkan studi *in vitro* dan *in silico*. Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis karakteristik ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*).

2. Mengetahui aktivitas inhibisi ACE1 dari ekstrak kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) berdasarkan studi *in vitro*.
3. Menganalisis interaksi molekuler, energi afinitas, dan sisi pengikatan dari kolagen tipe I dan peptida aktif kolagen tipe I dan peptida aktif kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) dengan enzim ACE1 berdasarkan studi *in silico*.
4. Mengetahui potensi peptida aktif kolagen tipe I kulit ikan salmon (*Salmo salar*) sebagai inhibitor ACE1 berdasarkan studi *in silico*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai aktivitas kolagen kulit ikan salmon (*Salmo salar*) sebagai kandidat inhibitor ACE1 dan menjadi alternatif lain dalam pengobatan pada pasien COVID-19 dengan komorbid.

#### **1.5 Struktur Organisasi Skripsi**

Skripsi ini terdiri dari lima bab utama. Bab I memuat pendahuluan yang tersusun atas latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi skripsi. Bab II merupakan kajian pustaka yang mengemukakan teori dan informasi yang berkaitan dengan penelitian seperti mengenai SARS-CoV-2, angiotensin *converting enzyme* (ACE1), inhibitor ACE1 pada pasien COVID-19 berkomorbid, ikan salmon, kolagen, hidrolisat protein, dan *molecular docking*. Bab III berisi tentang metode penelitian yang memuat waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur kerja penelitian. BAB IV yaitu temuan dan pembahasan, yang memaparkan dan menjelaskan hasil penelitian berupa informasi studi *in vitro* mengenai karakterisasi ekstrak kolagen kulit ikan salmon dan aktivitas inhibisi ekstrak kolagen terhadap ACE1 serta studi *in silico* meliputi validasi *molecular docking*, interaksi molekuler dan afinitas pengikatan kolagen dengan enzim ACE1, interaksi molekuler dan afinitas pengikatan peptida aktif dengan enzim ACE1, serta prediksi *in silico* peptida aktif sebagai inhibitor kompetitif ACE1. Bab V memuat kesimpulan yang mencakup rangkuman temuan penelitian yang menjawab rumusan masalah penelitian dan saran peneliti untuk penelitian selanjutnya.