

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan bagi masyarakat di berbagai negara. Diabetes melitus sendiri merupakan penyakit metabolik yang diturunkan atau yang disebabkan oleh produksi insulin yang tidak memadai dalam sel pankreas atau oleh sel yang mengendalikan sekresi insulin yang lemah dengan ditandai adanya peningkatan konsentrasi glukosa darah (Lee *et al.*, 2009; Ogurtsova *et al.*, 2017). Sebuah studi literatur telah mengidentifikasi prevalensi diabetes dan menunjukkan hasil bahwa tahun 2015 diperkirakan ada 415 juta orang dengan diabetes pada usia 20-79 tahun dan pada tahun 2040 diperkirakan meningkat menjadi 642 juta pada usia 20-79 tahun (Ogurtsova *et al.*, 2017). Penyakit diabetes dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kategori yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, gestational diabetes melitus (GDM) dan jenis-jenis diabetes spesifik akibat penyebab lain seperti sindrom diabetes monogenik, penyakit pada pankreas eksokrin, dan diabetes yang diinduksi bahan kimia (American Diabetes Association, 2017). Meningkatnya penyakit diabetes melitus tipe 2 menjadi masalah yang serius dalam dunia kesehatan. Beberapa penelitian dilakukan untuk meningkatkan pengobatan diabetes tipe 2 yang efektif dengan efek samping yang rendah (Lam *et al.*, 2008).

Pengobatan untuk diabetes melitus saat ini memiliki banyak kelemahan dan efek samping yang tidak diinginkan (Pankaj & Varma, 2013). Untuk mengurangi efek samping dari obat saat ini dan untuk memberikan lebih banyak pilihan obat, penting untuk mempelajari inhibitor baru dalam pengembangan obat potensial sehingga obat tersebut dapat digunakan untuk mencegah penyakit kardiovaskular (Dixit *et al.*, 2018; Lam *et al.*, 2008; Liguori *et al.*, 2018).

Pendekatan untuk mengendalikan dan mengurangi penyerapan glukosa dalam tubuh yaitu dengan menghambat enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-4), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase. Enzim α -amilase yaitu enzim yang menghidrolisis polisakarida seperti pati menjadi oligosakarida dan enzim α -glukosidase yang berperan memutus ikatan glikosidik pada oligosakarida

sehingga melepas monosakarida menjadi gula dalam darah (Ibrahim *et al.*, 2014). Penghambatan enzim DPP-IV dapat menekan sekresi glukagon oleh sel α -pankreas dan meningkatnya sekresi insulin oleh sel β -pankreas (Gomes *et al.*, 2018). Pada penderita diabetes melitus, kadar glukosa yang tinggi dalam darah meningkatkan aktivitas G6PD yang berlebihan dalam mengubah glukosa-6-fosfat menjadi 6-fosfoglukonat, sehingga aktivitasnya semakin lama semakin menurun akan meningkatkan stres oksidatif yang dapat menyebabkan disfungsi pada sel β -pankreas atau resistensi insulin (Akter *et al.*, 1970; Hamzah *et al.*, 2018; Mahmoud & Nor El-Din, 2013).

Sumber laut menunjukkan variasi kimia berlimpah yang dapat digunakan untuk menemukan dan memberikan solusi yang baru (Molinski *et al.*, 2009). Mikroalga merupakan sumber laut bernutrisi tinggi dengan senyawa yang bernilai tinggi seperti asam lemak, pigmen dan antioksidan (Vigani *et al.*, 2015). *Spirulina plantesis* merupakan mikroalga biru-hijau yang memiliki beberapa efek untuk mengurangi profil lipid darah, gula darah dan berat badan, sehingga dikenal sebagai makanan terapeutik dan fungsional (Beheshtipour *et al.*, 2013). Mikroalga *Spirulina plantesis* menjadi topik penelitian yang menarik karena kaya akan sumber pigmen (Soliev *et al.*, 2011). Komponen pigmen yang terkandung dalam *Spirulina plantesis* adalah karotenoid (β -karoten dan zeaxantin), klorofil dan fikobiliprotein yang merupakan pigmen fotosintesis yang salah satunya terdiri atas fikosianin (Julianti *et al.*, 2019). Pigmen tersebut dapat digunakan sebagai sumber potensial untuk aplikasi terapeutik (Manivasagan *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes pada campuran pigmen feofitin a dan b dapat menghambat enzim α -glukosidase sebesar 46% (Semaan *et al.*, 2017). Berdasarkan studi *in vivo* terhadap tikus menunjukkan bahwa dari fraksi butanol dari *Spirulina platensis* terdapat senyawa aktif diantaranya feofitin, β -karoten, dan zeaxantin dapat menurunkan glukosa darah, mengurangi penyerapan glukosa dalam saluran pencernaan atau GIT (*Gastrointestinal Tract*), serta meningkatkan kadar insulin plasma dan pankreas (Hannan *et al.*, 2020). Pemberian fikosianobilin dapat menurunkan kadar glukosa yaitu sebesar 122 mg/dL lebih rendah daripada tikus yang diberi obat (kontrol positif) dengan kadar sebesar 165 mg/dL (El-Sayed *et al.*, 2018).

Metode *molecular docking* menjadi *tools* yang sangat penting dalam perencanaan dan desain obat, karena mampu memprediksi pengikatan eksperimental dan afinitas molekul dalam situs pengikatan target reseptor (Guedes *et al.*, 2014). Belum banyak penelitian yang mengemukakan interaksi molekuler antara pigmen-pigmen mikroalga *Spirulina plantesis* dengan enzim-enzim yang berkaitan dengan diabetes. Pada penelitian ini dilakukan pendekatan *in silico* simulasi *molecular docking* untuk menganalisis mekanisme molekuler aktivitas antidiabetes dari pigmen-pigmen yang terdapat pada *Spirulina platensis*. Pendekatan *molecular docking* dilakukan untuk menganalisis aktivitas pigmen feofitin (turunan dari klorofil), β -karoten, zeaxantin, dan fikosianobilin (kromofor dari fikosianobilin) dari mikroalga *Spirulina plantesis* dalam menghambat enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) sebagai *screening* virtual potensi medis untuk obat antidiabetes. Hasil analisis dari *molecular docking* pigmen *Spirulina plantesis* dengan enzim-enzim yang berkaitan dengan diabetes dapat digunakan sebagai temuan lanjutan pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo* di laboratorium.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka rumusan masalah penelitian adalah “Bagaimana potensi pigmen mikroalga *Spirulina plantesis* sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 berdasarkan kajian *molecular docking*”. Rumusan masalah tersebut dirinci menjadi beberapa pertanyaan penelitian, yaitu:

1. Bagaimana afinitas ikatan pigmen feofitin, β -karoten, zeaxantin, dan fikosianobilin mikroalga *Spirulina plantesis* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD)?
2. Bagaimana interaksi molekuler pigmen feofitin, β -karoten, zeaxantin, dan fikosianobilin mikroalga *Spirulina plantesis* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD)?

3. Bagaimana jenis inhibisi pigmen mikroalga feofitin, β -karoten, zeaxantin, dan fikosianobilin *Spirulina plantesis* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD)?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui afinitas pengikatan pigmen feofitin, β -karoten, zeaxantin, dan fikosianobilin mikroalga *Spirulina plantesis* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).
2. Menganalisis interaksi molekuler pigmen feofitin, β -karoten, zeaxantin, dan fikosianobilin mikroalga *Spirulina plantesis* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).
3. Menentukan jenis inhibisi pigmen feofitin, β -karoten, zeaxantin, dan fikosianobilin mikroalga *Spirulina plantesis* terhadap enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai perbandingan afinitas pengikatan, interaksi molekuler dan jenis inhibisi pigmen feofitin, β -karoten, zeaxantin dan fikosianobilin mikroalga *Spirulina plantesis* berdasarkan studi *in silico* menggunakan *molecular docking*. Informasi tersebut dapat digunakan sebagai pertimbangan pemanfaatan pigmen-pigmen mikroalga *Spirulina plantesis* sebagai inhibitor enzim-enzim yang hubungan dengan diabetes sebagai kandidat antidiabetes.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini terdapat lima bab yaitu: pendahuluan, tinjauan pustaka, metode penelitian, hasil dan pembahasan, serta kesimpulan dan saran. Pada bab pendahuluan memaparkan latar belakang yang berupa alasan yang mendasari

penelitian yang dilakukan. Rumusan masalah yang berupa masalah-masalah yang tercakup dalam latar belakang. Tujuan penelitian menunjukkan tujuan penelitian yang akan dicapai dan manfaat dari penelitian, serta struktur organisasi skripsi yang menguraikan susunan skripsi. Bab tinjauan pustaka memaparkan informasi dan teori yang mendukung dalam penelitian yang dilakukan. Bab metode penelitian memaparkan tentang waktu, tempat, prosedur kerja dan teknis dalam pengerjaan penelitian. Bab hasil dan pembahasan memaparkan analisis data dan pembahasan terhadap data hasil penelitian yang dilakukan. Bab kesimpulan dan saran menjawab rumusan masalah dan saran untuk penelitian selanjutnya.