

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sekitar 537 juta orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045.¹⁻³ Lebih dari satu miliar orang di seluruh dunia mengalami obesitas dan angka ini terus mengalami peningkatan. Obesitas menyebabkan berbagai sindrom kardiometabolik, termasuk diabetes.⁴ Insiden obesitas dan diabetes saling terkait, yang dihasilkan dari konstelasi disfungsi metabolik, termasuk intoleransi glukosa, dislipidemia, stres oksidatif dan peradangan, hipertensi, resistensi insulin, dan adipositas intra-abdomen.^{5,6} Dengan demikian, obesitas yang merupakan bagian dari sindrom metabolik bersama dengan diabetes juga perlu mendapat perhatian.

Berbagai inovasi obat antidiabetes dan sindrom metabolik terus dikembangkan untuk menekan angka diabetes dan penyakit terkait. Pengobatan sindrom metabolik cukup kompleks, mengingat aspek biaya dan ketersediaan. Sayangnya, pengobatan, terutama obat-obatan, tidak merata dan relatif tidak terjangkau.⁷ Negara-negara dengan pendapatan per kapita yang lebih tinggi cenderung menerima terapi dengan lebih mudah. Namun, faktanya lebih dari tiga dari empat orang dewasa dengan diabetes tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah.⁸ Inovasi terapi berbasis bahan alam dapat menawarkan pendekatan alternatif yang relatif murah dan mudah diakses dalam pengelolaan sindrom metabolik.

Salah satu inovasi terapeutik yang berkembang adalah industri makanan fungsional. Tren ini berkembang dengan meningkatnya penelitian, publikasi, dan kesadaran masyarakat akan hubungan erat antara pangan, gizi, dan kesehatan. Indonesia sebagai negara maritim memiliki lebih dari 30.000 spesies tumbuhan dan kekayaan laut, namun baru sedikit yang telah diteliti dan dimanfaatkan secara optimal.⁹ Kenyataannya kita dihadapkan pada kondisi dimana masyarakat Indonesia masih banyak yang beranggapan bahwa obat-obatan yang berasal dari alam lebih dapat diterima.¹⁰ Sayangnya, saat ini masih banyak pengobatan herbal yang belum terstandar. Salah satu yang menarik perhatian kami adalah ganggang hijau *Caulerpa racemosa* (rumput laut hijau atau anggur laut).

C. racemosa telah banyak dikaji perannya dalam menurunkan gula darah dan memperbaiki profil lipid, anti inflamasi, dan antioksidan.¹¹⁻¹³ Menurut penelitian sebelumnya, caulerpin,

alkaloid indole dari *C. racemosa*, dapat mensensitisasi insulin, namun mekanisme yang jelas belum ditetapkan.^{14–17} Perlu digali lebih jauh melalui penelitian ilmiah untuk memberikan wawasan baru dan efek sinergis dalam pemanfaatan *C. racemosa* sebagai calon pangan fungsional.

C. racemosa tidak hanya mengandung vitamin, mineral, protein, lipid, dan polisakarida tetapi juga berbagai polifenol, antioksidan, dan pigmen. Potensi efek pada penanda sindrom metabolik sebagian dapat berkontribusi pada berbagai senyawa antioksidan yang ditemukan di rumput laut dan alga. Salah satunya adalah karotenoid, seperti fucoxanthin (karotenoid laut), yang dapat ditemukan berlimpah di rumput laut dan mikroalga.^{18,19} Karotenoid adalah salah satu agen antioksidan esensial, yang memiliki karakteristik rantai C40 linier, mengandung hingga sebelas ikatan terkonjugasi (ikatan alenik) yang dapat berpartisipasi dalam aktivitas antioksidan melalui transfer energi oksigen singlet berlebih di rantai panjang allenic pusat.^{20,21} Menariknya, ganggang hijau mengandung banyak pigmen klorofil, yang berkontribusi memberikan warna pada ganggang.²² Diduga karotenoid yang termasuk dalam kelompok xanthophyll juga melimpah pada ganggang hijau ini, dan hal ini telah divalidasi melalui penelitian dasar peneliti.²³

Karotenoid dan peptida yang diekstraksi dari anggur laut (*Caulerpa lentillifera*) menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai agen terapi untuk pengelolaan sindrom metabolik, terutama karena sifat antioksidan yang dimiliki. Senyawa bioaktif ini utamanya dapat melengkapi obat antidiabetes maupun sindrom metabolik yang sudah ada seperti metformin, acarbose, dan analog GLP-1 dengan berpotensi mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan metabolisme glukosa. Karotenoid bertindak sebagai antioksidan kuat, melawan radikal bebas yang menyebabkan komplikasi diabetes, sementara peptida dari anggur laut telah menunjukkan efek seperti penghambatan DPP-4, yang dapat meningkatkan aktivitas GLP-1 dan dengan demikian meningkatkan kontrol glikemik. Meskipun terdapat temuan yang menjanjikan, bukti konklusif dari uji klinis yang ketat diperlukan untuk menetapkan kemanjuran, keamanan, dan rejimen dosis optimal untuk diintegrasikan ke dalam protokol manajemen diabetes maupun sindrom metabolik.²⁴

Pada penelitian dasar, peneliti telah berhasil mengekstraksi dan mengkarakterisasi komponen karotenoid dari *C. racemosa* beserta peptidanya dan berhasil melihat aktivitas biologis pada level *in vitro*. Pada penelitian dasar ini, sesuatu yang baru telah dilaporkan oleh peneliti, mulai dari komposisi karotenoid dan peptida FDGIP beserta aktivitas biologisnya *C. racemosa*. Berdasar dari tujuh karotenoid yang diamati, disoroti bahwa β -karoten dan canthaxanthin adalah dua karotenoid paling dominan yang ada di *C. racemosa* dan peptida FDGIP (P13;Phe-Asp-Gly-

Ile-Pro) pada *C. lentillifera*. Selanjutnya, ekstrak karotenoid anggur laut (EKAL) dan peptida FDGIP memiliki aktivitas biologis yang baik dalam menghambat α -glukosidase, α -amilase, lipase, DPPH, ABTS, TNF- α dan mTOR, serta meningkatkan ekspresi AMPK, yang menjadikannya sebagai kandidat obat atau nutrasetikal antidiabetes fungsional dan antiobesitas serta anti-inflamasi yang sangat menjanjikan, berdasarkan studi *in silico* dan *in vitro*.²³

Selain memiliki nilai efikasi yang baik, nilai sitotoksitas EKAL menunjukkan tingkat keamanan (dengan konsentrasi mematikan > 500 μ g/mL) pada sel normal²³, sehingga berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian akan dilanjutkan pada level *in vivo* pada hewan model tikus yang diberi diet tinggi lemak dan tinggi kolesterol dan melihat efek suplementasi EKAL dan peptida FDGIP (P13; Phe-Asp-Gly-Ile-Pro) terhadap perbaikan biomarker sindrom metabolik dengan dosis mengacu pada studi *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Secara *in silico* dan *in vitro* EKAL dan peptida FDGIP memiliki potensi sebagai kandidat tatalaksana sindrom metabolik. Oleh karena itu, dibutuhkan investigasi lebih lanjut dari peran ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* terhadap penanda biomarker sindrom metabolik pada tikus yang diberikan diet tinggi lemak dan kolesterol.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* terhadap penanda metabolik pada studi *in vivo* hewan coba yang diberi diet tinggi lemak dan kolesterol.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui efek ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* pada studi *in vivo* melalui penghambatan enzim pencernaan karbohidrat dan lemak (aktivitas α -glukosidase, aktivitas α -amilase, dan aktivitas lipase).
- b. Mengetahui aktivitas modulasi ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* terhadap ekspresi gen terkait sindrom metabolik (PPARG, PGC-1 α , AKT1, dan GLP).

- c. Mengetahui nilai penghambatan ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* terhadap kadar penanda inflamasi TNF- α dan IL-10
- d. Mengetahui aktivitas ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* terhadap kadar profil lipid (kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida), AST dan gula darah.
- e. Mengetahui aktivitas ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* terhadap modulasi mikrobioma usus secara in vivo.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Manfaat Bagi Masyarakat

Meningkatkan nilai tambah produk dalam negeri, khususnya anggur laut. Nilai tambah yang dimaksud berupa kandungan karotenoid atau peptida bioaktif, dan properti kesehatan; yang dapat meningkatkan nilai jual produk. Kemudian, menyediakan kebutuhan produk karotenoid yang dapat digunakan untuk menangani berbagai penyakit sebagai suplemen kesehatan dan atau pangan fungsional, terutama melawan sindrom metabolik.

- b. Bagi Institusi dan Negara

Berkontribusi terhadap “Tujuan Pembangunan Berkelanjutan” pada Tujuan 1 (Tanpa Kemiskinan), Tujuan 2 (Tanpa Kelaparan), Tujuan 3 (Kehidupan Sehat dan Sejahtera), dan Tujuan 8 (Pekerjaan Layak dan Pertumbuhan Ekonomi).

- c. Bagi Ilmu Pengetahuan

Menjadi wadah peneliti untuk meningkatkan kapasitas keilmuan dan melakukan kolaborasi penelitian dalam dan luar negeri untuk memperkuat pengembangan produk nutrasetikal dan ilmu kedokteran.

1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini berada dalam lingkup beberapa bidang keilmuan yang meliputi biokimia dan biologi molekuler, genetika dan genomik, farmakologi dan toksikologi, serta mikrobiologi. Studi ini berfokus pada analisis biokimiawi dan molekuler dari ekstrak karotenoid *C. racemosa* dan peptida FDGIP *C. lentillifera* dalam menghambat enzim pencernaan karbohidrat dan lemak. Selain itu, penelitian ini mengeksplorasi modulasi ekspresi gen yang terkait dengan sindrom metabolik, seperti PPAR γ , PGC-1 α , AKT1, dan GLP. Evaluasi farmakologis juga dilakukan untuk menilai

efek ekstrak dan peptida terhadap hormon, profil lipid, dan penanda inflamasi, serta analisis mikrobioma usus secara *in vivo*.

Batasan sampel atau subjek penelitian ini mencakup penggunaan hewan uji, seperti tikus sebagai model untuk studi *in vivo*. Pemilihan model hewan dilakukan dengan cermat untuk memastikan relevansi hasil terhadap kondisi manusia. Penelitian ini menggunakan ekstrak karotenoid dari *C. racemosa* dan peptida FDGIP dari *C. lentillifera* sebagai bahan utama. Eksperimen dilakukan dalam durasi yang cukup untuk mengamati efek jangka pendek dan jangka panjang dari ekstrak dan peptida, dengan kondisi yang terkontrol untuk meminimalisir variabel luar. Data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan metode statistik yang tepat untuk memastikan validitas dan reliabilitas hasil penelitian.

1.6 Nilai Kebaharuan Penelitian

Penelitian ini menghadirkan nilai kebaruan yang signifikan dalam upaya menemukan alternatif alami untuk pengelolaan sindrom metabolik. Ekstrak karotenoid dari *C. racemosa* dan peptida FDGIP dari *C. lentillifera* dipelajari secara mendalam untuk memahami efeknya dalam menghambat enzim pencernaan karbohidrat dan lemak seperti aktivitas α -glukosidase, α -amilase, dan lipase. Dengan pendekatan ini, penelitian tidak hanya menawarkan potensi pencegahan peningkatan gula darah dan pengendalian berat badan, tetapi juga memberikan wawasan baru mengenai bagaimana komponen alami dapat berinteraksi dengan sistem enzimatik tubuh manusia dalam konteks sindrom metabolik.

Lebih lanjut, penelitian ini mengeksplorasi aktivitas modulasi ekstrak karotenoid dan peptida terhadap ekspresi gen yang terkait dengan sindrom metabolik, seperti (PPARG, PGC-1 α , AKT1, dan GLP. Hal ini penting karena memberikan pemahaman lebih dalam tentang mekanisme molekuler yang mendasari efek antidiabetes dan pada penanda sindrom metabolik dari bahan alami tersebut. Selain itu, evaluasi terhadap pengaruh ekstrak pada hormon ghrelin, leptin, profil lipid, serta marker inflamasi seperti TNF- α dan IL-10, termasuk modulasi mikrobioma usus, menambah dimensi baru pada pendekatan holistik dalam pengelolaan sindrom metabolik. Pendekatan multi-aspek ini menunjukkan potensi besar dari ekstrak karotenoid dan peptida anggur laut dalam terapi sindrom metabolik, yang belum banyak dieksplorasi sebelumnya. Penelitian ini menawarkan wawasan baru dan inovatif yang belum pernah dibahas sebelumnya dalam literatur ilmiah.

1.7 Sistematika

Sistematika penulisan penelitian ini akan disusun sebagai berikut:

- **BAB I Pendahuluan**
Pendahuluan terdiri dari latar belakang penelitian, rumusan masalah, tujuan, manfaat, ruang lingkup, nilai kebaharuan, definisi, dan sistematika penulisan.
- **BAB II Tinjauan Pustaka**
Tinjauan pustaka menjelaskan berbagai teori dasar yang menjadi pedoman penelitian, pengembangan hipotesis, dan kerangka konseptual. Pada bagian ini juga dilakukan studi literatur pada jurnal-jurnal terdahulu yang berkaitan dengan penelitian ini.
- **BAB III Kerangka Teori dan Kerangka Konsep**
- **BAB IV Metodologi**
Metodologi penelitian menjelaskan terkait jenis data, metode pengumpulan data, populasi dan sampel, teknik analisis data, serta pengujian hipotesis.
- **BAB V Hasil Penelitian**
Menjelaskan hasil penelitian yang merupakan jawaban dari rumusan masalah yang diajukan
- **BAB VI Diskusi**
Membahas hasil penelitian dan kaitannya dengan penelitian sebelumnya serta relevansinya untuk penggunaan di masa yang akan datang.
- **BAB VII Kesimpulan**
Memaparkan secara singkat simpulan, keterbatasan dan arahan penelitian mendatang

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anggur Laut

Caulerpa racemosa dan *Caulerpa lentillifera* adalah dua spesies alga hijau yang sering menjadi objek studi dalam berbagai bidang ilmu, terutama biologi laut dan ilmu kelautan. *Caulerpa racemosa* adalah alga hijau yang termasuk dalam kelompok Chlorophyta. Thallus (badan alga) *Caulerpa racemosa* terdiri dari tiga bagian utama: rhizoid (akar), stolon (batang horizontal), dan frond (bagian daun yang menyerupai struktur seperti anggur). Seperti alga lainnya, *Caulerpa racemosa* melakukan fotosintesis menggunakan pigmen klorofil untuk mengubah energi matahari menjadi energi kimia. Biasanya ditemukan hidup di perairan hangat dangkal hingga kedalaman yang lebih dalam, terutama di daerah tropis dan subtropis.²⁵ Memiliki peran penting sebagai penyedia habitat dan sumber makanan bagi berbagai organisme laut, serta berperan dalam siklus nutrisi laut. *Caulerpa racemosa* dapat tumbuh di sekitar terumbu karang dan memberikan perlindungan bagi biota laut kecil serta membantu menjaga keseimbangan ekosistem terumbu karang.

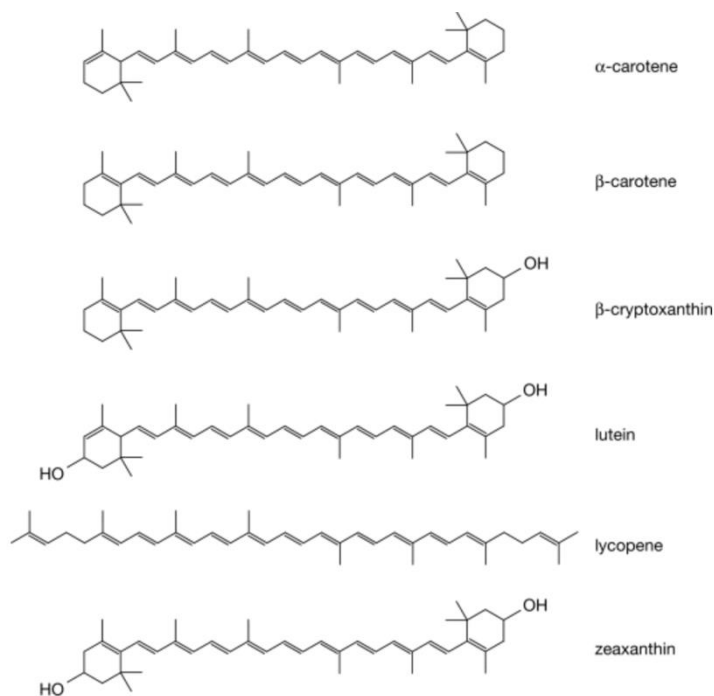


Gambar 2.0.1 Anggur laut spesies *Caulerpa lentillifera*.²⁶

Caulerpa lentillifera memiliki struktur thallus yang sangat khas, berupa ranting-ranting bulat atau lentikuler. Dikenal sebagai salah satu spesies alga yang penting secara ekonomi, banyak dibudidayakan terutama di Asia Tenggara (seperti di Filipina dan Indonesia) sebagai sumber makanan dan bahan baku industri. Kaya akan serat, vitamin, dan mineral seperti kalsium,

magnesium, dan zat besi. *Caulerpa lentillifera* juga mengandung kadar protein yang tinggi. Selain sebagai makanan, *Caulerpa lentillifera* digunakan dalam industri farmasi dan kosmetik karena kandungan nutrisinya yang bermanfaat.^{27,28} Dianggap memiliki potensi besar untuk dikembangkan dalam konteks keamanan pangan dan keberlanjutan lingkungan. *Caulerpa racemosa* dan *Caulerpa lentillifera* adalah dua spesies alga yang menarik untuk dipelajari baik dari segi morfologi, ekologi, maupun potensi pemanfaatannya. Kedua spesies ini memiliki peran penting dalam ekosistem laut dan dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap keseimbangan lingkungan serta kesejahteraan manusia.

2.1.1 Karotenoid Anggur Laut *Caulerpa racemosa*



Gambar 2.0.2 Struktur karotenoid dan turunannya²⁵

Karotenoid dari *Caulerpa racemosa* adalah senyawa pigmen alami yang memberikan warna hijau pada alga ini. Karotenoid berperan penting dalam fotosintesis alga ini dengan menangkap energi matahari dan mentransferkannya ke proses kimia dalam sel untuk menghasilkan energi.²⁹ Selain itu, karotenoid juga memiliki potensi sebagai antioksidan yang melindungi alga dari kerusakan oksidatif dan membantu menjaga kesehatan sel-selnya di lingkungan laut yang berubah-ubah.

Beberapa karotenoid dari alga laut telah menunjukkan potensi dalam aplikasi farmasi, termasuk sebagai bahan baku untuk pengembangan obat-obatan dan suplemen kesehatan.

Karotenoid berperan sebagai antioksidan alami yang melindungi alga ini dari stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas dan faktor lingkungan tertentu.³⁰ Ini membantu menjaga kesehatan sel-sel alga dan memperpanjang umur alga di habitatnya.

Ada hal baru yang dilaporkan dalam penelitian sebelumnya, mulai dari komposisi karotenoid dan aktivitas biologis *Caulerpa racemosa* dalam berbagai fraksi pelarut (CrE: *Caulerpa racemosa*—etanol; CrEA: *Caulerpa racemosa*—etil asetat; CrNH: *Caulerpa racemosa*—n-hexane). Dari tujuh karotenoid yang diamati, perlu disoroti bahwa β -karoten dan canthaxanthin adalah dua karotenoid paling dominan yang terdapat pada *C. racemosa* (Tabel 1). Menariknya, ekstrak karotenoid *C. racemosa* memiliki aktivitas biologis yang baik dalam menghambat α -glukosidase (EC_{50} dari CrNH = 52,76 μ g/mL), α -amilase (EC_{50} dari CrE = 69,12 μ g/mL), lipase (EC_{50} dari CrE = 45,51 μ g/mL), DPPH (EC_{50} dari CrE = 52,84 μ g/mL) dan ABTS (EC_{50} dari CrE = 79,73 μ g/mL), dan TNF- α dan mTOR, serta meningkatkan regulasi AMPK, yang menjadikannya sebagai kandidat obat atau makanan antidiabetik fungsional dan antiobesitas serta anti inflamasi yang sangat menjanjikan. Menariknya lagi, selain memiliki nilai efikasi yang baik, nilai sitotoksisitas ekstrak karotenoid *C. racemosa* menunjukkan tingkat keamanan (dengan konsentrasi lethal > 500 μ g/mL) pada sel normal sehingga berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut. nutraceutical dan obat-obatan. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengisolasi dan memurnikan setiap karotenoid yang diamati dari ganggang hijau *Caulerpa racemosa*, seperti dengan melanjutkan simulasi molekuler atau studi in silico dan uji in vivo, yang sedang direncanakan oleh penulis untuk mengamati kemanjurannya pada tingkat lanjut sebelum dikomersialkan pada tingkat industri.²³

Tabel 2.1 Komposisi Karotenoid Teramati Pada Berat Kering (mg/100 g) *C. racemosa* Melalui Analisis UHPLC-ESI-MS

Sampel	β -Carotene	β -Cryptoxanthin	Fucoxanthin	Astaxanthin	Canthaxanthin	Zeaxanthin	Lutein
CrE	20.50 $\pm$ 0.10 ^x	2.30 $\pm$ 0.10 ^x	1.40 $\pm$ 0.01 ^x	4.60 $\pm$ 0.10 ^x	15.70 $\pm$ 0.50 ^x	4.70 $\pm$ 0.01 ^x	1.50 $\pm$ 0.50 ^x
CrEA	11.70 $\pm$ 0.00 ^y	4.00 $\pm$ 0.50 ^y	2.70 $\pm$ 0.01 ^y	3.00 $\pm$ 0.50 ^y	9.55 $\pm$ 0.05 ^y	6.50 $\pm$ 0.10 ^y	4.50 $\pm$ 0.05 ^y
CrNH	6.50 $\pm$ 0.55 ^z	7.00 $\pm$ 0.01 ^z	5.50 $\pm$ 0.50 ^z	7.90 $\pm$ 0.05 ^z	3.50 $\pm$ 0.01 ^z	9.00 $\pm$ 0.05 ^z	5.50 $\pm$ 0.55 ^y

CrE: *C. racemosa*—etanol (polar); CrEA: *C. racemosa*—etil asetat (semi-polar); CrNH: *C. racemosa*—n-heksana (non-polar); nilai disajikan sebagai rata-rata $\pm$ SD analisis tiga kali lipat (n = 3). Huruf (x, y, z)

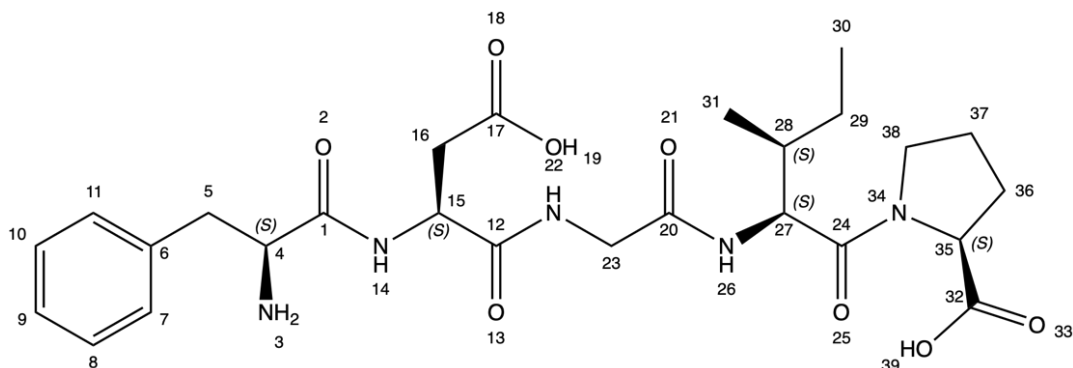
menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$; 95% CI; ANOVA satu arah) antara nilai rata-rata dalam kolom yang sama.

2.1.2 Peptida Bioaktif Anggur Laut *Caulerpa lentillifera*

Peptida bioaktif dari *Caulerpa lentillifera* mengacu pada fragmen-peptida yang memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat bagi kesehatan manusia. *Caulerpa lentillifera* mengandung berbagai peptida bioaktif yang diperoleh dari pemecahan protein dalam alga ini. Selain peptida, alga ini juga mengandung senyawa-senyawa lain seperti karbohidrat, lipid, vitamin, dan mineral yang berpotensi memberikan manfaat kesehatan. Peptida bioaktif dari *Caulerpa lentillifera* memiliki aktivitas antioksidan yang dapat membantu melindungi sel-sel tubuh manusia dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Beberapa peptida dari alga ini telah ditunjukkan memiliki sifat anti-inflamasi, membantu dalam mengurangi peradangan pada tubuh manusia.³¹ Aktivitas antimikroba dari peptida alga ini dapat membantu melawan pertumbuhan bakteri patogen dan mikroorganisme lainnya. Beberapa peptida dapat berperan sebagai imunomodulator, meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi dan penyakit.³² Peptida bioaktif *Caulerpa lentillifera* memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan suplemen pangan fungsional, yang dapat meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan manusia. Beberapa peptida tersebut juga memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat-obatan yang lebih spesifik dalam pengobatan penyakit tertentu, seperti antioksidan atau anti-inflamasi. Penggunaan peptida bioaktif dari *Caulerpa lentillifera* mendukung pengembangan teknologi hijau dalam industri pangan dan farmasi, karena alga ini dapat dibudidayakan dengan cara yang berkelanjutan dan ramah lingkungan.

Secara komprehensif dan sistematis, peptida alga laut potensial dengan aktivitas penghambatan terhadap reseptor terkait diabetes pada tingkat molekuler diidentifikasi melalui pendekatan farmakoinformatika in silico oleh Kurniawan *et al.*, 2024. Salah satu peptida potensial dengan aktivitas penghambatan reseptor terbaik secara keseluruhan adalah FDGIP (Phe-Asp-Gly-Ile-Pro), seperti yang ditunjukkan oleh farmakologi jaringan, docking molekuler, dan simulasi dinamika molekuler, serta prediksi profil toksisitas yang aman untuk dikonsumsi. Peptida bioaktif dari *Caulerpa lentillifera* menawarkan berbagai potensi dalam meningkatkan kesehatan manusia melalui aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antimikroba, dan imunomodulator. Studi lebih lanjut tentang komposisi kimia dan aktivitas biologis peptida ini diharapkan dapat mengungkapkan lebih

banyak manfaat potensial serta mendukung pengembangan produk-produk kesehatan berbasis alga yang inovatif.^{23,33}



Gambar 2.0.3 Struktur Molekul dari Peptida FDGIP (Phe-Asp-Gly-Ile-Pro).

2.2 Sindrom Metabolik: Molekuler dan Sistem Biologi

Sindrom metabolik (MetSyn) adalah sekelompok kondisi metabolisme yang terjadi bersamaan dan mendorong perkembangan penyakit kardiovaskular (CVD) dan diabetes.³⁴ Studi asosiasi genom telah mengidentifikasi beberapa gen kerentanan baru untuk sifat-sifat MetSyn, dan studi pada model hewan pengerat telah memberikan wawasan molekuler yang penting. Namun, hingga saat ini, hanya sebagian kecil komponen genetik yang diketahui. Pendekatan berbasis sistem yang mengintegrasikan data genomik, molekuler, dan fisiologis melengkapi pendekatan genetika dan biokimia tradisional untuk mengatasi kompleksitas MetSyn secara komprehensif.

Bentuk umum dari diabetes tipe 2 sangat terkait dengan berbagai gangguan metabolisme umum, termasuk obesitas abdominal, resistensi insulin, dislipidemia, dan peningkatan tekanan darah. Sejak Reaven mencatat pada tahun 1988 bahwa resistensi insulin dapat mendasari sebagian besar pengelompokan ini, sejumlah besar penelitian telah mendukung konsep bahwa sifat-sifat metabolik ini menunjukkan interaksi sebab-akibat dan etiologi yang umum. Pengelompokan ini sekarang dikenal sebagai sindrom metabolik MetSyn, meskipun terdapat kontroversi besar dalam komunitas epidemiologi dan genetika mengenai apakah MetSyn ada sebagai sindrom terpisah dan bagaimana definisinya. Dengan menerapkan definisi klinis yang banyak digunakan, individu yang terkena MetSyn memiliki setidaknya lima kali lipat peningkatan risiko diabetes tipe 2 dan dua kali lipat peningkatan risiko CVD.³⁵

Kemajuan terbaru dalam MetSyn telah menunjukkan kemajuan yang signifikan, meskipun masih banyak aspek yang belum dipahami, seperti detail interaksi genetik dan lingkungan yang

terlibat dalam patogenesis MetSyn. Dalam dua tahun terakhir, pencapaian penting dalam identifikasi gen-gen yang terkait dengan MetSyn telah dicapai melalui studi Asosiasi Genom-Wide (*Genome-Wide Association Studies, GWA*), dan diperkirakan akan ada penemuan baru dalam beberapa tahun mendatang.³⁶ Penelitian ini diharapkan dapat membantu mengungkap berbagai aspek yang belum diketahui dari sindrom metabolik ini, yakni apakah terjadi melalui interaksi yang kompleks atau berasal dari banyak variasi genetik yang langka atau umum. Penemuan ini memiliki implikasi penting untuk pengembangan terapi yang dipersonalisasi.

Pendekatan holistik dan multidisiplin sangat diperlukan dalam memahami diabetes, bukan hanya dengan fokus pada jalur-jalur metabolik atau komponen tunggal. Ini memerlukan integrasi berbagai disiplin ilmu seperti genetika, genomika, proteomika, metabolomika, fisiologi, dan pemodelan matematika. Dengan pendekatan ini, diharapkan dapat dikembangkan gambaran komprehensif tentang MetSyn, yang menggabungkan informasi dari berbagai tingkatan, termasuk dari level gen, transkripsi, protein, organel, sel, jaringan, dan organisme secara keseluruhan.

Meskipun ada kemajuan besar dalam pemahaman patofisiologi, upaya pengembangan terapi baru untuk diabetes belum sepenuhnya berhasil. Komplikasi mikro dan makrovaskular masih terus ditemukan pada berbagai pasien diabetes. Salah satu obat pendamping diabetes, yakni statin (*HMG co-a reductase inhibitor*), sebagai obat pengendali kolesterol belum sepenuhnya mencapai target yang diharapkan. Oleh karena itu, ada kebutuhan terapeutik penting yang belum terpenuhi. Identifikasi jalur metabolisme yang terganggu pada diabetes dan faktor genetik terkait, dapat memberikan pemahaman yang lebih jelas tentang bagaimana diabetes berkembang dan bagaimana komponen-komponennya berinteraksi. Hal ini dapat menjadi langkah rasional untuk pengembangan strategi terapi yang efektif dan aman.

Penanda diabetes, termasuk enzim, modulasi ekspresi gen, hormon, dan penanda peradangan, memainkan peran penting dalam memahami efek komponen bioaktif pada penatalaksanaan diabetes. Enzim seperti alfa-glukosidase dan dipeptidyl peptidase-IV (*DPP-IV*) merupakan bagian integral dari metabolisme karbohidrat, dan komponen bioaktif seperti flavonoid dan asam fenolik dapat menghambat enzim ini, sehingga menurunkan kadar glukosa darah postprandial.³⁷ Modulasi ekspresi gen oleh senyawa bioaktif mempengaruhi jalur yang berkaitan dengan metabolisme glukosa, sinyal insulin, dan stres oksidatif. Misalnya, polifenol meningkatkan regulasi gen pertahanan antioksidan, sehingga mengurangi stres oksidatif pada kondisi diabetes.³⁸ Hormon seperti insulin, glukagon, dan adiponektin juga dimodulasi oleh senyawa bioaktif,

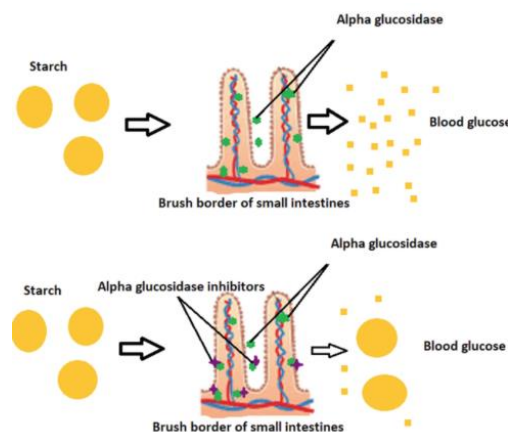
sehingga meningkatkan homeostasis glukosa. Resveratrol, misalnya, meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi jalur SIRT1.³⁹ Selain itu, peradangan, yang merupakan komponen kunci dari patologi diabetes, dapat dikurangi dengan komponen bioaktif yang mempengaruhi sitokin dan penanda peradangan. Kurkumin telah terbukti menurunkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, sehingga memberikan efek antiinflamasi yang signifikan.⁴⁰ Interaksi ini menyoroti potensi senyawa bioaktif dalam pengelolaan diabetes yang komprehensif, memberikan jalan bagi strategi terapi baru. Berikut akan dipaparkan penanda diabetes yang akan diteliti pada penelitian ini.

2.3 Penghambatan Enzim Cerna

2.3.1 Peran Enzim Cerna dan Hubungannya dengan Diabetes

α -Glukosidase

Alfa-glukosidase adalah enzim yang diproduksi oleh sel-sel yang melapisi usus halus. Enzim ini memainkan peran penting dalam langkah akhir pencernaan karbohidrat, memecah karbohidrat kompleks menjadi glukosa untuk diserap ke dalam aliran darah. Sel yang bertanggung jawab untuk produksi α -glukosidase adalah enterosit, yaitu sel epitel yang ditemukan di lapisan mukosa usus kecil. Sel-sel ini mengeluarkan berbagai enzim pencernaan, termasuk α -glukosidase, untuk memperlancar pencernaan dan penyerapan nutrisi.

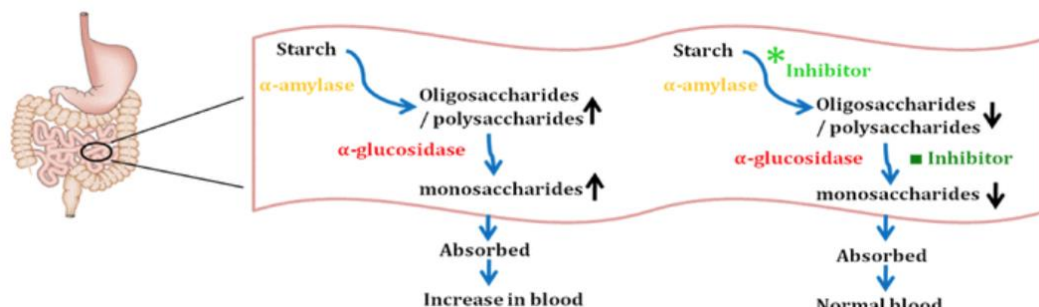


Gambar 2.0.4 Mekanisme kerja α -glukosidase terhadap diabetes⁴¹

Pada kondisi diabetes, khususnya diabetes tipe 2, aktivitas α -glukosidase merupakan penanda penting karena penghambatannya dapat memperlambat pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa, sehingga mengurangi lonjakan glukosa darah postprandial. Hal ini

menjadikan inhibitor α -glukosidase, seperti acarbose dan senyawa bioaktif alami seperti flavonoid, menjadi strategi terapi penting dalam mengelola hiperglikemia postprandial. Dengan menunda pemecahan karbohidrat, inhibitor ini membantu mencapai kontrol glikemik yang lebih baik dan mengurangi komplikasi yang terkait dengan diabetes.⁴¹

α -Amilase



Gambar 2.0.5 Mekanisme kerja α -amilase terhadap diabetes¹²⁶

Alfa-amilase adalah enzim yang diproduksi oleh pankreas dan kelenjar air liur, memainkan peran penting dalam tahap awal pencernaan karbohidrat dengan memecah pati menjadi gula yang lebih sederhana seperti maltosa dan dekstrin. Aktivitas α -amilase merupakan penanda yang signifikan karena penghambatannya dapat membantu mengelola hiperglikemia postprandial. Dengan memperlambat pencernaan karbohidrat, inhibitor alfa-amilase dapat mengurangi peningkatan cepat kadar glukosa darah setelah makan, sehingga memberikan pendekatan terapeutik untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien diabetes. Senyawa bioaktif alami seperti polifenol dan flavonoid telah dipelajari potensinya dalam menghambat aktivitas alfa-amilase, sehingga menawarkan manfaat tambahan dalam pengelolaan diabetes. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *Caulerpa racemosa* dapat menghambat aktivitas alfa-amilase hingga 45% pada konsentrasi 0.6 mg/mL.^{42,43}

Lipase

Lipase adalah enzim yang diproduksi oleh pankreas dan penting untuk pencernaan lemak makanan. Lipase mengkatalisis hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol, yang kemudian diserap oleh usus. Pada diabetes tipe 2, aktivitas lipase merupakan penanda yang signifikan karena keterlibatannya dalam metabolisme lipid dan hubungannya dengan gangguan metabolisme. Peningkatan kadar lipase dapat menunjukkan peningkatan pemecahan lemak, yang

dapat menyebabkan hiperlipidemia, kondisi yang ditandai dengan tingginya kadar lipid dalam darah. Hiperlipidemia adalah komorbiditas umum pada diabetes dan dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin. Resistensi insulin dapat memperburuk pengelolaan kadar glukosa darah secara efektif.^{44,45}

Secara terapeutik, menargetkan aktivitas lipase dapat membantu mengatur kadar lipid pada pasien diabetes. Inhibitor lipase, seperti orlistat, biasanya digunakan untuk mengurangi penyerapan lemak makanan, sehingga menurunkan kadar lipid darah dan membantu pengelolaan berat badan. Dalam uji klinis, pasien yang menggunakan orlistat dalam dosis 3 kali 120 mg mengalami penurunan HbA1c (indikator kontrol glikemik) sekitar 0.3-0.5% dibandingkan dengan plasebo setelah 6 bulan terapi.^{44,45}

Senyawa bioaktif alami, termasuk polifenol dan flavonoid, juga telah diselidiki potensi efek penghambatan lipasena, sehingga menawarkan pendekatan pelengkap untuk mengelola dislipidemia pada diabetes. Lebih lanjut, penelitian telah menunjukkan bahwa penghambat lipase tidak hanya membantu mengendalikan kadar lipid tetapi juga meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi risiko pengembangan sindrom metabolik.^{44,45}

2.3.2 Hubungan Enzim pada Saluran Cerna dengan Karotenoid dan Peptida Anggur Laut

Enzim pencernaan seperti α -glukosidase, α -amilase, dan lipase memainkan peran kunci dalam proses pencernaan karbohidrat dan lemak. Penghambatan aktivitas enzim-enzim ini dapat memiliki efek terapeutik yang signifikan, terutama dalam pengelolaan diabetes dan gangguan metabolisme. Senyawa bioaktif seperti karotenoid dan peptida dari anggur laut (*Caulerpa lentillifera*) menunjukkan potensi sebagai penghambat enzim ini, yang dapat mendukung pengelolaan kadar glukosa darah dan profil lipid.^{23,33}

Pengaruh Karotenoid Terhadap Enzim Pencernaan

- α -Glukosidase: Karotenoid, khususnya fucoxanthin, telah terbukti menghambat aktivitas α -glukosidase, yang berfungsi dalam pemecahan oligosakarida menjadi glukosa. Studi menunjukkan bahwa fucoxanthin dapat menghambat aktivitas α -glukosidase hingga 40% pada konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$. Cantaxanthin juga menunjukkan penghambatan signifikan terhadap α -glukosidase dengan penurunan aktivitas enzim sebesar 35% pada konsentrasi yang sama.^{23,33}

- α -Amilase: Fucoxanthin juga menghambat aktivitas α -amilase, yang bertanggung jawab dalam pemecahan pati menjadi maltosa dan dekstrin. Penelitian menunjukkan bahwa fucoxanthin dapat mengurangi aktivitas α -amilase hingga 45% pada konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$. Zeaxanthin menunjukkan penghambatan α -amilase yang lebih rendah, dengan penurunan aktivitas enzim sekitar 25%.^{23,33}
- Lipase: Karotenoid seperti fucoxanthin dan cantaxanthin memiliki efek penghambatan terhadap lipase, enzim yang memecah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Fucoxanthin dapat mengurangi aktivitas lipase sebesar 30% pada konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$. Cantaxanthin juga menunjukkan penghambatan lipase dengan penurunan aktivitas sebesar 28%.^{23,33}

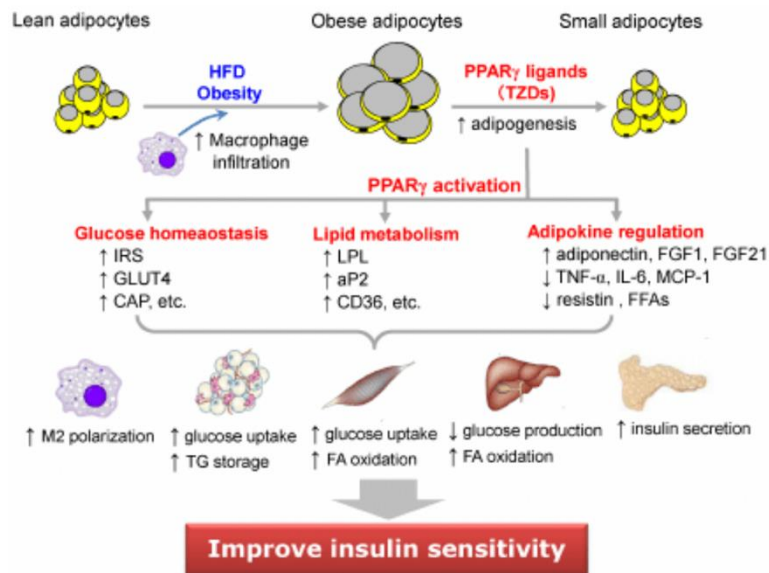
Pengaruh Peptida Bioaktif Terhadap Enzim Pencernaan

- α -Glukosidase: Peptida bioaktif dari anggur laut, termasuk peptida dengan urutan spesifik seperti Phe-Asp-Gly-Ile-Pro, dapat menghambat α -glukosidase. Penelitian menunjukkan bahwa peptida ini mengurangi aktivitas α -glukosidase sebesar 50% pada konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$, menunjukkan potensi yang lebih besar dibandingkan dengan karotenoid.^{23,33}
- α -Amilase: Peptida bioaktif juga menunjukkan potensi penghambatan terhadap α -amilase. Peptida dari anggur laut dapat mengurangi aktivitas α -amilase hingga 55% pada konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$, yang mencerminkan efek penghambatan yang lebih kuat dibandingkan dengan karotenoid.^{23,33}
- Lipase: Peptida bioaktif dari anggur laut menghambat aktivitas lipase dengan penurunan sebesar 40% pada konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$. Penghambatan ini menunjukkan potensi peptida dalam mengelola kadar lipid darah dan meningkatkan profil lipid.^{23,33}

2.4 Aktivitas Modulasi Terkait Ekspresi Gen

Memahami ekspresi gen PPAR γ , PGC-1 α , AKT1, dan GLP serta perannya dalam diabetes memberikan pandangan komprehensif tentang mekanisme molekuler yang terlibat dalam diabetes. Berikut penjelasan detail dan terkini berdasarkan temuan ilmiah terkini.

PPARG (Gamma Reseptor yang Diaktifkan Proliferator Peroksisom)



Gambar 2.0.6 Peran PPAR γ dalam diabetes⁴⁶

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) adalah reseptor nuklear yang berperan penting dalam regulasi adipogenesis, metabolisme lipid, dan sensitivitas insulin. Sebagai anggota keluarga reseptor hormon nuklear, PPAR γ memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam berbagai proses metabolik melalui mekanisme transkripsi. Aktivasi PPAR γ meningkatkan sensitivitas insulin dengan mempengaruhi ekspresi gen yang berkaitan dengan metabolisme glukosa dan lipid.⁴⁶

Peran PPARG dalam Sensitivitas Insulin dan Metabolisme

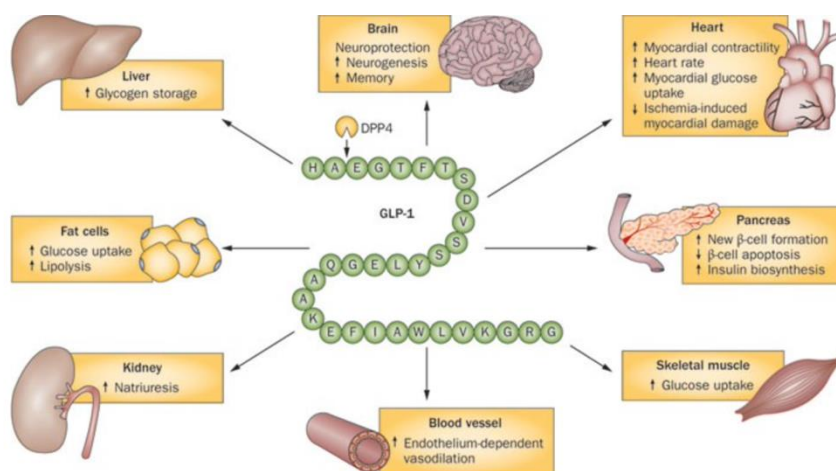
PPARG memainkan peran sentral dalam adipogenesis, yaitu pembentukan sel-sel lemak, dan mengatur metabolisme lipid dengan meningkatkan penyimpanan lemak dalam jaringan adiposa. Aktivasi PPARG juga meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengatur ekspresi gen yang berhubungan dengan metabolisme glukosa dan lipid. Misalnya, PPARG meningkatkan ekspresi gen GLUT4 (glucose transporter type 4), yang membantu dalam pengambilan glukosa oleh sel otot dan jaringan adiposa. Penelitian menunjukkan bahwa aktivasi PPAR γ dapat meningkatkan sensitivitas insulin hingga 40% dengan meningkatkan penyerapan glukosa dalam jaringan otot dan adiposa.⁴⁷

Penggunaan Thiazolidinediones (TZDs) dan Efeknya

Thiazolidinediones (TZDs) adalah kelas obat yang bertindak sebagai agonis PPAR γ dan digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 2. TZDs, seperti pioglitazone dan rosiglitazone, bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan mengatur metabolisme lipid. Studi klinis menunjukkan bahwa pioglitazone, misalnya, dapat meningkatkan sensitivitas insulin sebesar 30% hingga 50% dan mengurangi kadar HbA1c (hemoglobin terglukasi) sebesar 0.5% hingga 1% pada pasien dengan diabetes tipe 2. Selain itu, pioglitazone juga dapat mengurangi kadar trigliserida hingga 25% dan meningkatkan kadar HDL (kolesterol baik) sebesar 10%.⁴⁷

GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*)

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) adalah hormon incretin yang diproduksi di usus dan berperan penting dalam pengaturan metabolisme glukosa. GLP-1 berfungsi untuk meningkatkan sekresi insulin, menghambat pelepasan glukagon, dan meningkatkan rasa kenyang, yang semuanya berkontribusi pada pengendalian kadar glukosa darah dan manajemen berat badan.^{48,49}



Gambar 2.0.7 Peran GLP-1 pada diabetes⁴⁸

Peran GLP-1 dalam Regulasi Metabolisme Glukosa

GLP-1 berfungsi untuk merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas secara glukosa-dependen, yang berarti bahwa insulin hanya dirilis saat kadar glukosa darah tinggi. Selain itu, GLP-1 juga menghambat pelepasan glukagon, hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah dengan merangsang produksi glukosa oleh hati. Penghambatan glukagon oleh GLP-1 membantu

mengurangi peningkatan kadar glukosa darah antara waktu makan dan setelah makan. Data menunjukkan bahwa agonis GLP-1 dapat menurunkan kadar HbA1c (hemoglobin terglukasi) hingga 1.5% dan menurunkan kadar glukosa darah puasa sebesar 40 mg/dL.^{48,49}

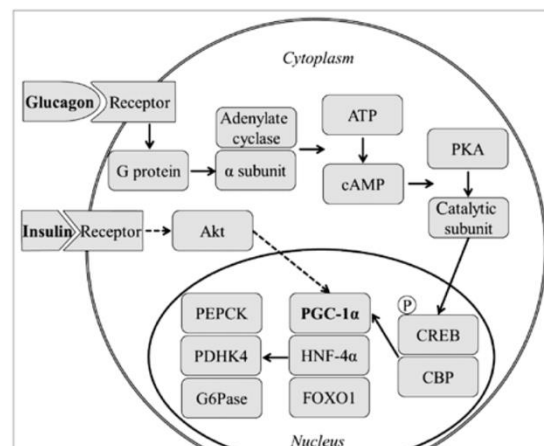
Efek Terapeutik Agonis Reseptor GLP-1

Agonis reseptor GLP-1, seperti exenatide, liraglutide, dan semaglutide, digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 2 untuk meningkatkan kontrol glikemik dan mendorong penurunan berat badan. Obat-obatan ini bekerja dengan meniru efek GLP-1 dan memperpanjang durasi aksi hormon tersebut. Agonis GLP-1 telah terbukti mengurangi berat badan sebanyak 5% hingga 10% , yang bermanfaat untuk mengelola obesitas yang sering menyertai diabetes tipe 2. Selain itu, agonis GLP-1 juga menunjukkan efek perlindungan pada sel β pankreas dengan meningkatkan proliferasi sel β dan mengurangi apoptosis.⁴⁸

Perlindungan Sel β dan Efek Kardiovaskular

GLP-1 juga memiliki efek perlindungan pada sel β pankreas dengan meningkatkan viabilitas dan fungsi sel tersebut, serta mengurangi apoptosis sel β yang terkait dengan diabetes. Penelitian menunjukkan bahwa GLP-1 dapat meningkatkan massa sel β sebesar 20% dan melindungi sel β dari kerusakan akibat hiperglikemia. Selain itu, GLP-1 dapat memodulasi faktor risiko kardiovaskular, termasuk penurunan tekanan darah sistolik hingga 5 mmHg dan penurunan kadar LDL (kolesterol jahat) sebesar 10%.^{49,50}

PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha)



Gambar 2.0.8 Peran PGC-1 α dalam Metabolisme Glukosa⁵¹

Gen PGC-1 α merupakan suatu gen yang berperan sebagai koaktivator dari PPARG dan berperan dalam metabolisme energi. Peran PGC-1 α pada proses seluler diantaranya adalah pada glukoneogenesis dan transport glukosa, glikogenolisis, oksidasi asam lemak, remodeling peroksisom, fosforilasi oksidatif, biogenesis mitokondria, dan pada perubahan tipe serat otot.⁵¹

Peran PGC-1 α dalam Regulasi Metabolisme Glukosa

PGC-1 α memiliki peran vital dalam regulasi glukosa dan metabolisme glukosa di hati. Pada fase puasa, glukagon akan dilepaskan dan menempel pada reseptor yang ada pada sel hati. Proses ini memicu aktifnya molekul cAMP yang akan mengaktifkan protein CREB. Protein ini membuat gen PGC-1 α akan aktif terekspresi. Ekspresi gen PGC-1 α merangsang pembentukan glukosa baru di hati melalui proses glukoneogenesis. Bila sudah tidak dalam fase puasa, sel pankreas akan mengeluarkan insulin dan mengaktifkan protein AKT yang menonaktifkan PGC-1 α sehingga proses glukoneogenesis berhenti diganti dengan proses penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen.⁵¹

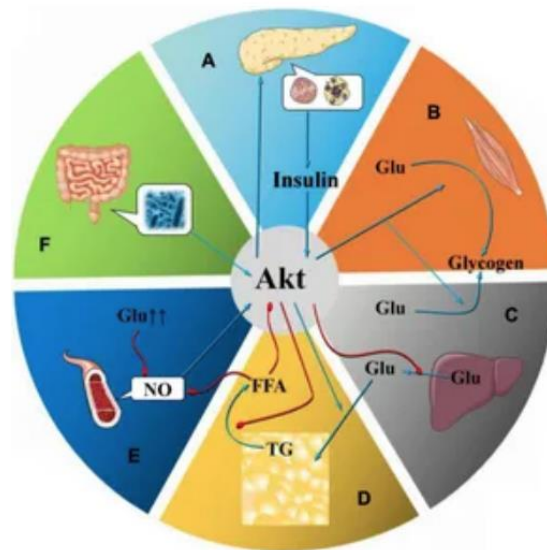
Akt

Gen Akt atau yang dikenal juga dengan *serine/threonine kinase* atau protein kinase B (PKB) memiliki peran penting dalam regulasi glukosa dan metabolisme lipid melalui berbagai jalur. Gen ini pada sel mamalia memiliki 3 sub tipe yaitu Akt1-3. Dari ketiga sub tipe tersebut gen Akt1 memiliki peran dalam metabolisme glukosa bersama dengan gen Akt2.⁵²

Peran Akt dalam Regulasi Metabolisme Glukosa

Pada level organ, abnormalitas gen Akt di sel beta pankreas, sel otot rangka, sel lemak, dan sel hati terutama bila terjadi inhibisi ekspresi gen akan menyebabkan penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek dari sel ini akan menyebabkan penurunan sekresi insulin dan mengganggu kadar insulin pada sel target. Penurunan sensitivitas insulin akan menurunkan absorpsi glikogen oleh sel rangka, penurunan sintesis glikogen oleh hati, resistensi insulin, dan peningkatan lipolisis. Pada tingkat seluler, Akt akan aktif bila insulin menempel pada reseptor InsR sehingga mengaktifkan IRS dan memfosforilasinya. Aktifnya gen Akt akan membuat transfer GLUT4 melimpah sehingga meningkatkan absorpsi glukosa oleh sel rangka. Bila terjadi gangguan

pada aktivasi gen Akt, absorpsi glukosa di sel rangka juga akan ikut terganggu. Selain itu, pada hati gen Akt akan memediasi inhibisi produksi glukosa hepar dan stimulasi sintesis lipid.⁵²



Gambar 2.0.9 Peran Gen Akt dalam Metabolisme Glukosa di Berbagai Organ Target ⁵²

2.5 Hubungan Ekspresi Gen dengan Karotenoid dan Peptida Anggur Laut

PPARG dan Metabolisme Lipid

Karotenoid dapat mengaktifkan PPARG, meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lipid dan adipogenesis. Aktivasi ini mendorong penyimpanan lipid di jaringan adiposa, meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi peradangan. Peptida juga dapat mengaktifkan PPARG, sehingga meningkatkan metabolisme lipid dan mengurangi timbunan lemak ektopik, yang bermanfaat untuk mengelola diabetes dan kesehatan metabolisme.^{53,54}

GLP1 dan Sekresi Insulin

Karotenoid dapat meningkatkan sekresi dan aktivitas GLP1, meningkatkan sekresi insulin dan fungsi sel β . Peningkatan ini berkontribusi pada kontrol glikemik dan kesehatan metabolisme yang lebih baik. Peptida juga dapat meningkatkan kadar GLP1 atau aktivitas reseptornya, meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan fungsi sel β , sehingga menawarkan manfaat terapeutik untuk pengelolaan diabetes.⁵⁵

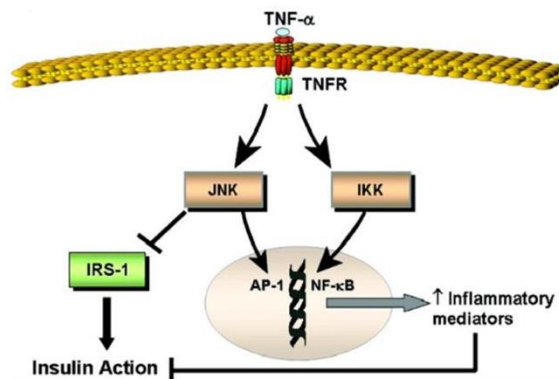
2.6 Aktivitas Terhadap Penanda Inflamasi

Inflamasi kronis merupakan komponen kunci dalam perkembangan dan perkembangan sindrom metabolik, khususnya diabetes tipe 2. Penanda inflamasi seperti interleukin-10 (IL-10) dan *tumor necrosis factor*-alpha (TNF- α) memainkan peran penting.

2.6.1 Peran Penanda Inflamasi terhadap Diabetes

TNF- α

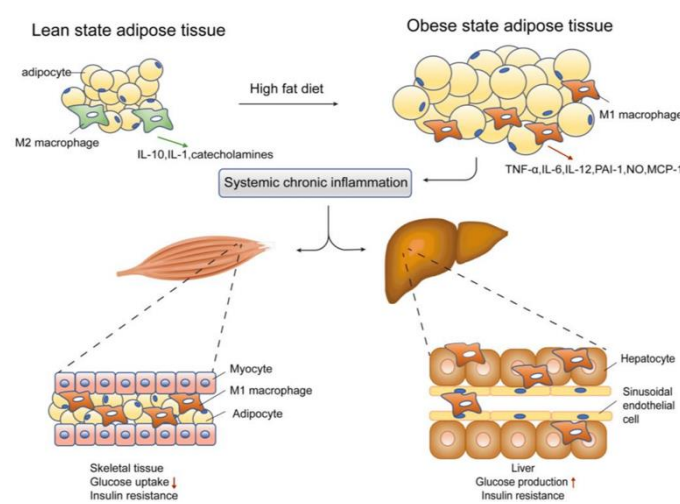
- Peran dalam Diabetes: TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi yang meningkat pada obesitas dan diabetes tipe 2. Ini terutama diproduksi oleh makrofag jaringan adiposa dan terlibat dalam pengembangan resistensi insulin dengan mendorong fosforilasi serin substrat reseptor insulin-1 (IRS-1), yang mengganggu sinyal insulin.⁵⁶ Peningkatan kadar TNF- α berhubungan dengan peningkatan resistensi insulin dan disfungsi sel β .



Gambar 2.0.10 TNF- α sebagai Penanda Inflamasi pada Diabetes⁵⁸

- Mekanisme: TNF- α dapat menginduksi ekspresi sitokin inflamasi lainnya, meningkatkan lipolisis adiposit, dan menghambat jalur sinyal insulin. Hal ini menciptakan lingkaran setan peradangan dan gangguan metabolisme, yang berkontribusi terhadap patofisiologi diabetes.^{57,58}

IL-10



Gambar 2.0.11 IL-10 dan perannya dalam diabetes⁶⁰

- Peran dalam Diabetes: IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang berperan protektif pada penyakit metabolik dengan melawan efek sitokin proinflamasi seperti TNF- α . IL-10 diproduksi oleh berbagai sel, termasuk sel T, sel B, makrofag, dan adiposit.⁵⁹
- Mekanisme: IL-10 menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, menurunkan regulasi ekspresi MHC kelas II dan molekul ko-stimulasi pada makrofag, dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengurangi peradangan. Tingkat IL-10 yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik yang lebih baik.^{59,60}

2.6.2 Hubungan dengan Karotenoid dan Peptida Anggur Laut

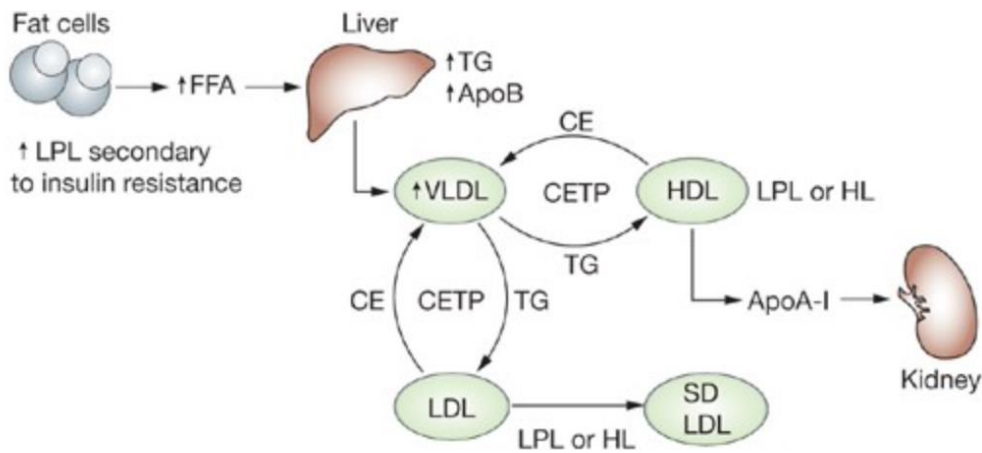
Karotenoid, seperti fucoxanthin, cantaxanthin yang ditemukan dalam anggur laut, menunjukkan sifat anti-inflamasi yang kuat. Fucoxanthin dapat menurunkan kadar TNF- α dan sitokin proinflamasi lainnya, sehingga mengurangi peradangan kronis yang terkait dengan diabetes. Hal ini dapat meningkatkan ekspresi IL-10, meningkatkan lingkungan anti-inflamasi yang bermanfaat bagi sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa. Peptida bioaktif yang berasal dari anggur laut telah menunjukkan potensi dalam mengurangi peradangan dan meningkatkan sensitivitas insulin. Peptida ini dapat menurunkan produksi TNF- α dan penanda inflamasi lainnya sekaligus meningkatkan kadar IL-10.^{61,62}

Mekanisme anti-inflamasi karotenoid melibatkan penghambatan jalur sinyal NF- κ B, yang penting untuk transkripsi sitokin pro-inflamasi. Dengan memodulasi jalur ini, karotenoid

membantu mengurangi peradangan sistemik dan meningkatkan profil metabolisme pada kondisi diabetes. Peptida dari anggur laut dapat memodulasi peradangan melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan NF- κ B dan aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK), yang memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan energi sel dan mengurangi respon inflamasi.^{60,63}

2.7 Aktivitas Terkait Profil Lipid

2.7.1 Peran Profil Lipid terhadap Diabetes



Gambar 2.0.12 Peran Profil Lipid pada Diabetes¹²⁷

Profil lipid memainkan peran kritis dalam patogenesis dan manajemen sindrom metabolik, khususnya diabetes tipe 2. Komponen utama dari profil lipid meliputi kolesterol total, lipoprotein densitas rendah (LDL), lipoprotein densitas tinggi (HDL), dan trigliserida. Setiap komponen ini mempengaruhi risiko dan pengelolaan diabetes dengan cara yang berbeda.

Kolesterol Total

Kadar kolesterol total yang tinggi berkaitan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, komplikasi umum pada diabetes tipe 2. Studi terbaru menunjukkan bahwa kolesterol total yang tinggi dapat memperburuk resistensi insulin. Peningkatan 1 mmol/L dalam kolesterol total terkait dengan peningkatan 18% dalam risiko penyakit jantung koroner pada pasien diabetes tipe 2.⁶⁴

LDL (*Low Dense Lipoprotein*)

LDL, dikenal sebagai kolesterol jahat, berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerotik, meningkatkan risiko kardiovaskular pada penderita diabetes. Data terbaru menunjukkan bahwa penurunan kadar LDL sebesar 1 mmol/L dapat mengurangi risiko infark miokard hingga 23% pada pasien diabetes tipe 2. Studi DIABETES yang diterbitkan pada tahun 2023 menguatkan pentingnya pengelolaan LDL, dengan hasil menunjukkan bahwa penurunan kadar LDL yang signifikan secara klinis memperbaiki hasil kardiovaskular.⁶⁴

HDL (*High Dense Lipoprotein*)

HDL berfungsi mengangkut kolesterol dari jaringan ke hati untuk ekskresi, dan kadar HDL yang rendah berhubungan dengan risiko kardiovaskular yang lebih tinggi pada diabetes tipe 2. Penelitian dalam *American Journal of Cardiology* pada tahun 2022 menunjukkan bahwa peningkatan kadar HDL sebesar 1 mg/dL dapat mengurangi risiko penyakit jantung sebesar 3% pada individu dengan diabetes tipe 2. Terapi yang meningkatkan kadar HDL, seperti penggunaan agonis PPAR α , dapat memperbaiki profil lipid dan mengurangi risiko kardiovaskular.⁶⁴

Trigliserida

Kadar trigliserida tinggi sering ditemukan pada diabetes tipe 2 dan berkaitan dengan resistensi insulin. Penelitian terbaru dari *Journal of Lipid Research* pada tahun 2022 menunjukkan bahwa penurunan kadar trigliserida sebesar 1 mmol/L dapat mengurangi risiko penyakit jantung koroner sebesar 12% pada pasien diabetes tipe 2. Pengelolaan trigliserida melalui diet, aktivitas fisik, dan terapi farmakologis, seperti fibrat, sangat penting untuk memperbaiki profil lipid dan mengurangi risiko kardiovaskular.⁶⁴

2.7.2 Hubungan dengan Karotenoid dan Peptida Anggur Laut

Profil lipid berhubungan erat dengan karotenoid dan peptida anggur laut dalam konteks pengelolaan diabetes dan kesehatan metabolik. Karotenoid seperti fucoxanthin, cantaxanthin, dan zeaxanthin, serta peptida bioaktif dari anggur laut, telah terbukti mempengaruhi profil lipid secara positif.

Karotenoid dan Profil Lipid

Fucoxanthin, salah satu karotenoid yang ditemukan dalam *Caulerpa racemosa*, menunjukkan efek signifikan terhadap profil lipid. Penelitian oleh Ha A, et al menunjukkan bahwa kelompok yang mendapat fucoxanthin menunjukkan adanya peningkatan kadar HDL yang signifikan dibanding kelompok yang diberi diet tinggi lemak.⁶⁵

Zeaxanthin, karotenoid lain yang ditemukan dalam anggur laut, berkontribusi pada pengaturan lipid melalui efek anti-inflamasi dan anti-oksidan. Meta-analisis oleh Ghasemi F, et al menunjukkan bahwa zeaxanthin ketika dikombinasi dengan lutein mampu meningkatkan kadar HDL secara signifikan.⁶⁶

Peptida Anggur Laut dan Profil Lipid

Peptida bioaktif dari *Caulerpa lentillifera* dilaporkan memiliki efek yang menguntungkan terhadap kondisi hiperlipidemia. Efek ini dapat terjadi melalui modulasi mikrobiota usus dan mediasi yang dilakukan oleh asam empedu. Selain itu, peptida yang berasal dari turunan alga laut dilaporkan memiliki efek pada sindrom kardiometabolik dengan cara meningkatkan aktivitas PPAR-Gamma, mengurangi jaringan adiposa putih, dan meregulasi sintesis malonyl-CoA di hepatosit, yang mana seluruh mekanisme ini memiliki peran penting pada metabolisme lipid. Hal ini ditambah dengan peningkatan aktivitas jalur AMPK dengan cara meningkatkan translokasi GLUT-4 dan peningkatan sensitivitas insulin. Pada sistem kardiovaskular, peptida turunan alga ini memiliki efek poten pada terhadap enzim *angiotensin-converting* (ACE) sehingga mampu memodulasi sistem RAAS (renin-angiotensin-aldosteron) dan KKS (kallikrein-kinin). Efek lainnya adalah aktivitas antioksidan sehingga mampu mengurangi stres oksidatif, melindungi sel endotel, dan mencegah terjadinya inflamasi pada pembuluh darah.^{67,68}

2.8 Aktivitas terkait Aspartate aminotransferase

Aspartate aminotransferase (AST) merupakan enzim intraseluler yang termasuk dalam kelompok aminotransferase (EC 2.6.1.1) dan berperan penting dalam metabolisme asam amino melalui reaksi transaminasi reversibel antara L-aspartat dan α -ketoglutarat menjadi oksaloasetat dan L-glutamat. Reaksi ini memiliki signifikansi dalam integrasi metabolisme nitrogen dan karbon, serta berkontribusi terhadap jalur siklus asam sitrat dan glukoneogenesis. AST terdapat dalam dua isoenzim utama, yaitu isoenzim sitosolik (cAST) dan mitokondrial (mAST), yang tersebar luas pada berbagai jaringan, dengan konsentrasi tertinggi pada hepatosit, kardiomyosit, dan otot rangka. Dalam kondisi fisiologis, aktivitas AST dalam sirkulasi relatif rendah, namun

akan meningkat sebagai konsekuensi dari kerusakan membran sel atau nekrosis jaringan yang menyebabkan pelepasan enzim ke dalam ruang ekstraseluler.^{64,68}

Dalam konteks gangguan metabolik, AST tidak hanya menggambarkan cedera hepatoseluler, tetapi juga mencerminkan disfungsi metabolisme sistemik yang kompleks. Peningkatan kadar AST telah dilaporkan berasosiasi dengan resistensi insulin, sindrom metabolik, dan diabetes melitus tipe 2. Salah satu kondisi yang paling konsisten terkait adalah non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), yang kini dipahami sebagai manifestasi hepatic dari disfungsi metabolik sistemik. Pada NAFLD, akumulasi trigliserida intrahepatik menginduksi lipotoksitas yang memicu stres oksidatif, disfungsi mitokondria, serta aktivasi jalur inflamasi seperti nuclear factor-kappa B (NF-κB) dan c-Jun N-terminal kinase (JNK). Aktivasi jalur tersebut berkontribusi terhadap apoptosis dan nekrosis hepatosit, yang pada akhirnya meningkatkan pelepasan enzim AST, khususnya isoenzim mitokondrial, ke dalam sirkulasi.^{62,71}

Secara klinis, interpretasi AST sering dibandingkan dengan alanine aminotransferase (ALT), terutama melalui rasio AST/ALT, yang memiliki nilai diagnostik dan prognostik dalam evaluasi penyakit hati terkait metabolik. Pada tahap awal NAFLD, ALT cenderung lebih dominan karena lokalisasinya yang lebih spesifik pada sitosol hepatosit, sehingga rasio AST/ALT umumnya <1.

Selain keterkaitannya dengan disfungsi hepatic, AST juga memiliki relevansi sebagai biomarker risiko kardiometabolik. Peningkatan kadar AST dalam batas subklinis telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian penyakit kardiovaskular, khususnya pada individu dengan obesitas sentral dan diabetes melitus tipe 2. Mekanisme yang mendasari hubungan ini melibatkan interaksi antara inflamasi kronis tingkat rendah, stres oksidatif, dan disfungsi endotel, yang merupakan komponen utama dalam patogenesis aterosklerosis. Di samping itu, karena AST juga terdapat dalam jaringan miokardium dan otot rangka, peningkatan kadar enzim ini dapat mencerminkan kerusakan jaringan non-hepatik yang berkontribusi terhadap beban risiko kardiovaskular secara keseluruhan.⁵⁷

Dengan demikian, AST merupakan parameter biokimia yang memiliki nilai multidimensional dalam penilaian kondisi metabolik. Meskipun secara klasik digunakan sebagai penanda cedera hepatoseluler, bukti ilmiah terkini menunjukkan bahwa AST juga berfungsi sebagai indikator integratif dari disfungsi metabolik sistemik yang melibatkan interaksi kompleks antara hati, jaringan perifer, dan sistem kardiovaskular.

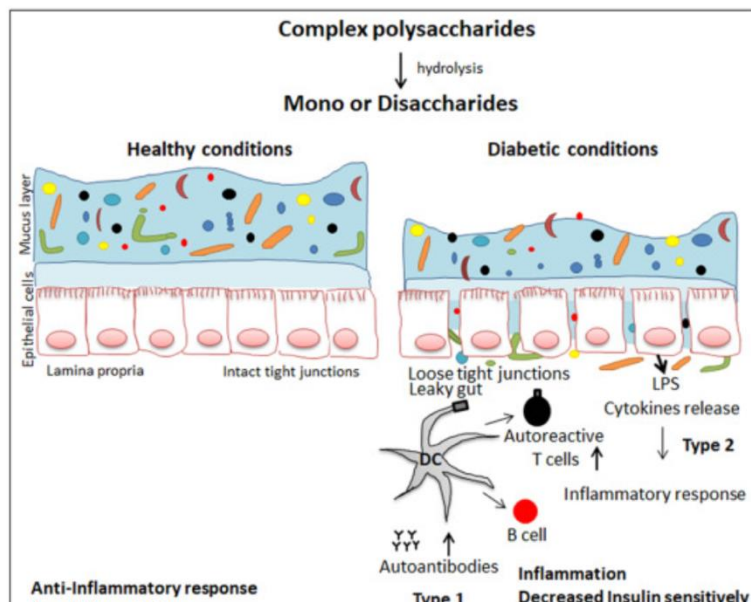
Hubungan dengan Karotenoid dan Peptida Anggur Laut

Kadar AST juga berpotensi dipengaruhi oleh senyawa bioaktif seperti karotenoid dan peptida yang berasal dari anggur laut (*Caulerpa racemosa*). Karotenoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang kuat melalui kemampuannya menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) serta menekan peroksidasi lipid, sehingga dapat mengurangi stres oksidatif yang berperan dalam kerusakan hepatosit. Di sisi lain, peptida bioaktif dari *Caulerpa racemosa* dilaporkan memiliki efek antiinflamasi dan modulasi metabolisme lipid, termasuk melalui penghambatan jalur inflamasi seperti NF- κ B serta peningkatan sensitivitas insulin. Kombinasi kedua komponen ini berpotensi memberikan efek hepatoprotektif dengan menurunkan derajat cedera sel hati, yang secara tidak langsung tercermin dari penurunan kadar AST dalam sirkulasi. Oleh karena itu, evaluasi perubahan kadar AST dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk menilai efektivitas intervensi berbasis karotenoid dan peptida anggur laut dalam memperbaiki disfungsi metabolik dan stres oksidatif pada model eksperimental maupun klinis.^{3,64}

2.9 Modulasi Mikrobioma Usus

2.9.1 Peran Mikrobioma Usus pada Sindrom Metabolik

Mikrobioma usus, yang terdiri dari triliunan mikroorganisme yang hidup di saluran pencernaan, memainkan peran penting dalam kesehatan metabolisme, termasuk perkembangan dan



Gambar 2.0.13 Peran Mikrobiota Usus pada Diabetes¹²⁸

perkembangan sindrom metabolik. Variasi komposisi dan fungsi mikrobiota usus semakin dikenal sebagai biomarker penting sindrom metabolik.

Mikrobioma Usus dan Resistensi Insulin

- Disbiosis Mikroba: Disbiosis, ketidakseimbangan komunitas mikroba usus, biasanya diamati pada individu dengan diabetes tipe 2. Ini melibatkan penurunan bakteri menguntungkan (seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*) dan peningkatan bakteri patogen (seperti spesies *Clostridium* tertentu). Ketidakseimbangan ini berkontribusi terhadap peradangan kronis tingkat rendah dan resistensi insulin.⁶⁹
- Asam Lemak Rantai Pendek (SCFA): Bakteri usus yang bermanfaat menghasilkan SCFA, seperti butirat, asetat, dan propionat, melalui fermentasi serat makanan. SCFA meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengatur metabolisme glukosa dan lipid, memodulasi respons inflamasi, dan menjaga integritas penghalang usus.⁷⁰

Mikrobioma dan Peradangan Usus

- LPS dan Endotoksemia Metabolik: Bakteri usus patogen menghasilkan lipopolisakarida (LPS), yang dapat memasuki aliran darah melalui penghalang usus yang terganggu, menyebabkan endotoksemia metabolik. Peningkatan kadar LPS memicu peradangan sistemik, mengganggu sinyal insulin, dan berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin.⁷¹
- Sitokin Peradangan: Peradangan terkait disbiosis melibatkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi (misalnya $\text{TNF-}\alpha$, IL-6) dan penurunan sitokin anti-inflamasi (misalnya IL-10), yang semakin memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel β .⁷²

Mikrobioma Usus dan Homeostasis Glukosa

- Hormon Usus: Mikrobioma usus mempengaruhi sekresi hormon incretin seperti *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), yang meningkatkan sekresi insulin dan menghambat pelepasan glukagon. Disbiosis dapat mengganggu keseimbangan hormon-hormon tersebut sehingga mengganggu homeostasis glukosa.⁷³

- Metabolisme Asam Empedu: Bakteri usus memodifikasi asam empedu, yang berperan dalam metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Metabolisme asam empedu yang tidak teratur akibat disbiosis dapat berdampak negatif pada kesehatan metabolisme.⁶⁹

2.9.2 Hubungan dengan Karotenoid dan Peptida Anggur Laut

Anggur laut (*Caulerpa lentillifera*) mengandung senyawa bioaktif seperti karotenoid dan peptida, yang menunjukkan potensi dalam memodulasi mikrobioma usus dan meningkatkan kesehatan metabolisme.

Pengaruh Karotenoid pada Mikrobiota Usus

Karotenoid, khususnya fucoxanthin yang ditemukan dalam anggur laut, telah terbukti mempengaruhi komposisi mikrobiota usus secara positif. Fucoxanthin, sebagai karotenoid yang banyak terdapat dalam alga cokelat, dapat meningkatkan kelimpahan bakteri menguntungkan seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*. Penelitian menunjukkan bahwa fucoxanthin dapat meningkatkan populasi *Bifidobacterium* hingga 30% dan *Lactobacillus* hingga 25% pada model hewan. Selain itu, fucoxanthin juga telah terbukti menurunkan jumlah bakteri patogen seperti *Clostridium* dan *Escherichia coli*, yang dapat mengembalikan keseimbangan mikrobiota dan meningkatkan kesehatan usus secara keseluruhan.⁷⁴

Karotenoid juga memiliki sifat anti-inflamasi yang signifikan. Mereka dapat mengurangi peradangan usus dengan menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) hingga 40% dan meningkatkan kadar sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 (interleukin-10) hingga 25%. Cantaxanthin juga menunjukkan penurunan kadar TNF- α hingga 35% dan peningkatan IL-10 hingga 30%, sedangkan zeaxanthin mengurangi TNF- α sebesar 30% dan meningkatkan IL-10 sebesar 20%. Dengan cara ini, karotenoid membantu mengurangi peradangan sistemik dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang penting untuk pengelolaan diabetes dan penyakit metabolik lainnya.⁷⁴

Pengaruh Peptida Bioaktif pada Mikrobiota Usus dan Fungsi Penghalang Usus

Peptida bioaktif dari anggur laut, termasuk peptida dengan urutan spesifik seperti Phe-Asp-Gly-Ile-Pro, menunjukkan sifat prebiotik yang mendukung pertumbuhan bakteri usus yang

menguntungkan dan meningkatkan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA). SCFA berfungsi sebagai sumber energi utama untuk sel-sel usus dan memiliki efek anti-inflamasi serta melindungi integritas penghalang usus. Selain itu, peptida bioaktif dapat memodulasi protein sambungan ketat (*tight junction proteins*) seperti occludin dan claudin-1, yang penting untuk menjaga integritas penghalang usus. Dengan memperbaiki fungsi penghalang usus, peptida membantu mengurangi permeabilitas usus, yang mencegah translokasi lipopolysaccharides (LPS) ke dalam aliran darah. Hal ini berkontribusi pada pengurangan endotoksemia metabolik dan peradangan, yang merupakan faktor penting dalam pengelolaan penyakit metabolik dan sindrom metabolik.⁷⁵⁻⁷⁷

