

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik atau *metabolic syndrome* (MetS) adalah kumpulan kondisi kesehatan yang kompleks dan saling berkaitan, meliputi hipertensi, obesitas sentral, resistensi insulin, dan dislipidemia. Prevalensi MetS yang terus meningkat secara global menjadikannya ancaman serius bagi kesehatan masyarakat, karena secara signifikan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus tipe II. Patogenesisnya melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan yang memicu peradangan sistemik (Martínez-Pérez *et al.*, 2025). Identifikasi agen terapeutik yang efektif serta pemahaman mekanismenya sangatlah penting untuk penanganan dan pencegahan MetS secara menyeluruh.

Sindrom metabolik saat ini menjadi faktor risiko terkena penyakit kronis yang cukup berbahaya. Saat ini, penanganan MetS umumnya berfokus pada perbaikan gaya hidup dan penggunaan obat yang spesifik menargetkan satu per satu faktor MetS, seperti obat antihipertensi untuk tekanan darah tinggi. Pendekatan pengobatan yang ada sering kali kurang efektif dan dapat menimbulkan efek samping, terutama bagi pasien yang harus mengonsumsi banyak obat dalam waktu bersamaan. Qiu & Yan (2024) melaporkan bahwa obat antidiabetik dapat menimbulkan respons yang bervariasi pada pasien, beberapa di

antaranya mungkin kurang baik atau bahkan menyebabkan efek samping yang merugikan. Chávez-Gutiérrez *et al.* (2022) menambahkan bahwa meskipun penelitian terkait kombinasi obat dapat menghasilkan efek sinergis, tantangan terkait kebutuhan pasien tetap ada. Adanya pendekatan baru, salah satunya dengan agen multi-target seperti Astaxanthin berpotensi dapat mengatasi MetS dengan lebih efektif.

Astaxanthin (Asx) merupakan pigmen karotenoid alami (warna merah, jingga, dan kuning) yang ditemukan di berbagai organisme laut. Asx telah muncul sebagai agen terapeutik yang menjanjikan untuk sindrom metabolik. Senyawa ini banyak dimanfaatkan karena aktivitas antioksidan dan antiinflamasinya yang kuat, bahkan melebihi vitamin E dan C. Penelitian yang sudah ada menyatakan bahwa Asx dapat memodulasi berbagai jalur metabolik yang terkait dengan MetS, termasuk aktivasi *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase* (AMPK) yang mengatur homeostasis energi, serta menekan sintesis lipid (Gao *et al.*, 2025). Potensi Asx menjadi agen multi-target memberikan harapan untuk pendekatan terapeutik yang lebih baik dalam mengatasi berbagai komponen sindrom metabolik.

Astaxanthin telah terbukti dapat menjadi agen terapeutik bagi beberapa penyakit, salah satunya diabetes mellitus tipe II. Penelitian Wibowo *et al.* (2021) menyebutkan bahwa Astaxanthin telah terbukti mencegah *glycated Human Serum Albumin* (gHSA) mengalami kejadian *unfolding* yang merupakan kerusakan protein akibat radikal bebas pada pasien diabetes mellitus tipe II. Penelitian yang

ada menunjukkan bahwa aktivitas Asx dapat ditingkatkan dengan pembentukan kompleks dengan ion logam transisi, seperti tembaga (Cu^{2+}) dan seng (Zn^{2+}). Analisis menggunakan *Density Functional Theory* (DFT) dan dinamika molekuler (MD) menunjukkan bahwa kompleks Asx dengan ion logam transisi memiliki tingkat kestabilan yang lebih baik dibandingkan Asx dalam bentuk aslinya (*native*). Stabilitas yang tinggi menjadikan kompleks Asx dengan ion logam transisi memiliki potensi besar untuk menjadi agen terapeutik multi-target dalam mengatasi sindrom metabolik.

Astaxanthin memiliki gugus kromofor berupa sistem poliena terkonjugasi yang akan menyerap cahaya pada panjang gelombang khas, umumnya pada kisaran 460–500 nm dalam medium pelarut organik. Keberadaan dan karakteristik Astaxanthin dapat dianalisis menggunakan metode spektrofotometri, di mana spektrofotometer *Ultra Violet-Visible* (UV-Vis) merupakan salah satu instrumen yang paling umum dan efektif digunakan. Metode ini didasarkan pada interaksi cahaya dengan materi pada rentang panjang gelombang ultraviolet (190–400 nm) hingga cahaya tampak (400–800 nm) (Caro & Claudia, 2025). Spektrofotometri UV-Vis berperan penting dalam mendeteksi perubahan profil spektrum serapan, sehingga dapat menjadi indikator adanya interaksi, pembentukan kompleks, maupun perubahan konformasi Astaxanthin akibat koordinasi dengan ion logam transisi. Pergeseran panjang gelombang serapan maksimum (λ_{max}), munculnya puncak serapan baru, atau perubahan intensitas absorbansi yang teramati dalam spektrum UV-Vis memberikan bukti instrumental yang valid bahwa entitas kimia

baru telah terbentuk, berbeda secara elektronik dari ligan bebasnya. Kompleksasi Asx dengan ion logam transisi telah terbukti secara teoritis meningkatkan stabilitas dan afinitas pengikatan dibandingkan Asx murni melalui studi DFT (Wibowo *et al.*, 2021), namun evaluasi komputasional terhadap efektivitasnya sebagai agen terapeutik multi-target terhadap 10 reseptor kunci MetS secara bersamaan belum pernah dilaporkan. Selain itu, tidak ada studi yang menggabungkan konfirmasi pembentukan kompleks secara spektrofotometri dengan evaluasi komputasional komprehensif (*molecular docking* dan MD) dalam satu kerangka penelitian terintegrasi. Penelitian ini dirancang untuk mengisi gap tersebut melalui pendekatan hibrid spektrofotometri–komputasi yang menyediakan dasar mekanistik multi-level bagi pengembangan Astaxanthin sebagai agen terapeutik sindrom metabolik. Mengingat kompleksitas sindrom metabolik dan banyaknya reseptor yang diperlukan, pendekatan komputasi menjadi alat yang sangat penting dalam mempercepat penemuan dan pengembangan obat. Metode *molecular docking* dan simulasi dinamika molekuler (MD) memungkinkan analisis interaksi antara Asx dan reseptor pada tingkat atom, memberikan wawasan mendalam tentang afinitas ikatan dan stabilitas kompleks. Dengan memanfaatkan potensi komputasi, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi paling menjanjikan antara Asx baik dalam bentuk aslinya maupun diberi kompleks ion logam transisi dengan protein-protein kunci dalam sindrom metabolik. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk

pengembangan Astaxanthin sebagai agen terapeutik multi-target untuk hipertensi, obesitas sentral, resistensi insulin, hiperurisemia, dan dislipidemia.

Meskipun potensi terapeutik Astaxanthin terhadap berbagai komponen sindrom metabolik telah dilaporkan secara *in vitro* (Herman *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2020) dan *in vivo* (Gao *et al.*, 2025), studi komputasional yang secara sistematis mengevaluasi kompleks Asx dengan ion logam transisi, khususnya Cu^{2+} dan Zn^{2+} sebagai agen multi-target terhadap seluruh komponen sindrom metabolik secara simultan masih sangat terbatas. Kompleksasi Asx dengan ion logam transisi telah terbukti secara teoritis meningkatkan stabilitas dan afinitas pengikatan dibandingkan Asx murni melalui studi *Density Functional Theory* (Wibowo *et al.*, 2021), namun evaluasi komputasional komprehensif terhadap efektivitasnya sebagai agen terapeutik multi-target terhadap 10 reseptor kunci MetS secara bersamaan belum pernah dilaporkan. Selain itu, tidak ada studi yang menggabungkan konfirmasi pembentukan kompleks secara spektrofotometri dengan evaluasi komputasional komprehensif (*molecular docking* dan MD) dalam satu kerangka penelitian terintegrasi. Penelitian ini dirancang untuk mengisi gap tersebut melalui pendekatan campuran spektrofotometri–komputasi yang menyediakan dasar mekanistik multi-level bagi pengembangan Astaxanthin dan kompleks bioinorganiknya sebagai agen terapeutik sindrom metabolik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana profil serapan spektrofotometri UV-Vis dari astaxanthin murni dibandingkan dengan kompleks Astaxanthin-Cu²⁺ serta Astaxanthin-Zn²⁺ pada rentang panjang gelombang 190–690 nm?
2. Bagaimana afinitas pengikatan (*binding affinity*) dan mode interaksi dari astaxanthin murni, kompleks Astaxanthin-Cu²⁺ serta Astaxanthin-Zn²⁺ terhadap protein target kunci yang mengatur manifestasi klinis komponen sindrom metabolik (obesitas, resistensi insulin, dislipidemia, hipertensi, dan hiperurisemia) berdasarkan simulasi *molecular docking*?
3. Bagaimana stabilitas termodinamika dan struktural dari kompleks ligan-reseptor (astaxanthin murni, Astaxanthin-Cu²⁺, dan Astaxanthin-Zn²⁺ dengan reseptor) selama waktu simulasi dinamika molekuler (*Molecular Dynamics*), jika ditinjau dari parameter RMSD, RMSF, dan analisis girasi?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, diketahui tujuan dilakukannya penelitian ini, yaitu:

1. Mengetahui profil serapan spektrofotometri dari astaxanthin murni dan kompleks Astaxanthin-Cu²⁺ serta Astaxanthin-Zn²⁺ berdasarkan analisis UV-Vis pada rentang panjang gelombang 190-690 nm.
2. Menganalisis afinitas pengikatan dan mode interaksi Astaxanthin murni, Astaxanthin-Cu²⁺, dan Astaxanthin-Zn²⁺ dengan protein target kunci yang

berkaitan dengan obesitas, resistensi insulin, dislipidemia, hipertensi, dan hiperurisemia melalui simulasi penambatan molekuler (*molecular docking*).

3. Mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-reseptor Astaxanthin murni, Astaxanthin-Cu²⁺, dan Astaxanthin-Zn²⁺ terhadap protein target hipertensi, obesitas, resistensi insulin, dan dislipidemia melalui simulasi dinamika molekuler (*Molecular Dynamics/MD*), yang meliputi analisis parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), dan analisis girasi.

1.4 Manfaat

Pelaksanaan penelitian ini mempunyai manfaat dan kegunaan sebagai berikut:

1. Memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme molekuler interaksi Astaxanthin dengan berbagai reseptor pada sindrom metabolik melalui pendekatan komputasi.
2. Menambah pengetahuan di bidang bioinformatika dan penemuan obat berbasis komputasi, khususnya dalam pemanfaatan senyawa alami untuk penyakit kompleks.
3. Menjadi dasar untuk penelitian *in vitro* dan *in vivo* lebih lanjut terkait potensi Astaxanthin dan kompleks Astaxanthin-ion logam transisi sebagai agen terapeutik untuk sindrom metabolik.