

POTENSI PEPTIDA BIOAKTIF DARI HASIL SAMPING PERIKANAN SEBAGAI ANTIHIPERTENSI DAN ANTIOKSIDAN – REVIEW

(*Potential of Bioactive Peptides from Fish By-Product as Antihypertensive and Antioxidant – A Review*)

Charles Pernanda Iduantoro, Ita Zuraida, Septiana Sulistiawati, Andi Mismawati,
Bagus Fajar Pamungkas*

Program Studi Teknologi Hasil Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan,
Universitas Mulawarman, Samarinda,

*Penulis korespondensi: fajar.gus@gmail.com

(Diterima 02-11-2023; Direvisi 30-04-2024; Dipublikasi 30-05-2024)

ABSTRACT

Catching and fishery processing produces a variety of by-products that can affect the economy and cause environmental problems. Fish by-products such as heads, skin, bones, fins, innards, blood and scales can reach more than 55-70%. Fish by-products have the potential to be processed into value added products. Fish by-products can be a source of additional compounds because they are rich in protein, peptides and amino acids. Fish protein hydrolyzate is obtained from fish by-products which are hydrolyzed and then produce peptides and amino acids with a mixture of small protein molecules. The hydrolysis process released the active site on the peptide previously encrypted in the native structure of the protein and produces a biomolecule called Bioactive Peptide (BP). This review aims to explain fish by-products as a source of peptides, the methods used to obtain BP from fish by-products and the mechanisms of their biological activity as antihypertensive and antioxidant peptides.

Keywords: *Amino acids, enzymatic hydrolysis, fish protein, protein hydrolysate*

Penangkapan dan pengolahan hasil perikanan menghasilkan beragam hasil samping yang dapat mempengaruhi perekonomian serta menimbulkan masalah terhadap lingkungan. Hasil samping perikanan seperti kepala, kulit, tulang, sirip, jeroan, darah, dan sisik dapat mencapai lebih dari 55-70%. Hasil samping perikanan memiliki potensi untuk diolah menjadi produk yang bermanfaat. Produk hasil samping perikanan dapat menjadi sumber senyawa tambahan karena kaya akan kandungan protein, peptida, dan asam amino. Hidrolisat protein ikan diperoleh dari hasil samping perikanan yang dihidrolisis dan selanjutnya menghasilkan peptida dan asam amino dengan campuran dari potongan-potongan protein berukuran kecil. Proses hidrolisis membuka sisi aktif pada peptida yang sebelumnya terenskripsi didalam struktur primer protein dan menghasilkan biomolekul yang disebut Peptida Bioaktif (PB). Review ini bertujuan untuk menjelaskan mengenai hasil samping perikanan sebagai sumber peptida, metode yang digunakan untuk memperoleh PB dari hasil samping perikanan serta mekanisme aktivitas biologisnya sebagai peptida antihipertensi dan antioksidan.

Kata kunci: Asam amino, hidrolisis enzimatik, hidrolisis kimiawi, protein ikan

PENDAHULUAN

Produk perikanan diketahui berperan sebagai komponen penting dalam menyeimbangkan pola makan serta gaya hidup sehat dalam beberapa dekade terakhir. FAO sebagai organisasi pangan dan pertanian dunia menyatakan bahwa laju konsumsi ikan global mengalami peningkatan sebesar 3,1% tiap tahunnya dari tahun 1961 sampai dengan tahun 2017. Laju konsumsi ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan konsumsi pangan protein dari hewan lain seperti sapi, babi, unggas dan produk susu dengan laju konsumsi tahunan sebesar 2,1% pertahunnya. Peningkatan jumlah konsumsi ini disebabkan oleh pertumbuhan populasi serta meningkatnya kesadaran mengenai manfaat kesehatan dari organisme laut. Meningkatnya jumlah konsumsi akan berpengaruh terhadap jumlah produksi yang akan meningkatkan hasil samping dari industri perikanan (Espinales *et al.*, 2023; Pratama *et al.*, 2023). Penangkapan dan pengolahan hasil perikanan menghasilkan beragam hasil samping yang dapat mempengaruhi perekonomian serta menimbulkan masalah terhadap lingkungan. Hasil samping perikanan seperti kepala, kulit, tulang, sirip, jeroan, darah, dan sisik dapat mencapai lebih dari 55-70% (Ramakrishnan *et al.*, 2023; Ghalamara *et al.*, 2020; Zuraida dan Pamungkas, 2020; Pratama *et al.*, 2023). Hasil samping ini umumnya dibuang begitu saja tanpa upaya pemulihan lebih lanjut. Beberapa upaya telah dilakukan dalam menangani masalah ini diantaranya mengolahnya menjadi produk bermanfaat seperti pupuk, pakan ternak, dan tepung ikan. Namun, produk-produk ini tidak secara langsung memulihkan nutrisi

penting yang terkandung didalamnya sehingga memiliki nilai jual yang rendah (Cheng *et al.*, 2023; Ramakrishnan *et al.*, 2023; Yung Huang *et al.*, 2018). Hasil samping perikanan merupakan bahan baku yang kaya akan senyawa-senyawa, seperti kolagen, gelatin, dan asam lemak tak jenuh, sehingga memiliki potensi untuk diolah menjadi produk yang bermanfaat (Vázquez *et al.*, 2023). Produk hasil samping perikanan dapat menjadi sumber senyawa tambahan karena kaya akan kandungan protein, peptida, dan asam amino (Ghalamara *et al.*, 2020).

Protein ikan mengandung susunan peptida yang terenkripsi di dalam struktur primernya. Peptida tersebut memiliki potensi yang bermanfaat dalam mengatur sistem kerja metabolisme yang akan berpengaruh terhadap peningkatan kesehatan dan pencegahan penyakit. Banyak penelitian telah membuktikan bahwa hidrolisis protein dan peptida dari sumber perikanan memiliki efek positif terhadap kesehatan manusia serta mampu mencegah penyakit kronis (Akbarian *et al.*, 2022). Hidrolisat protein ikan telah terbukti menunjukkan berbagai aktivitas biologis (Neves *et al.*, 2017). Hidrolisat protein ikan diperoleh dari hasil samping perikanan yang dihidrolisis dan selanjutnya menghasilkan peptida dan asam amino dengan campuran dari potongan-potongan protein berukuran kecil. Hidrolisat protein dari hasil samping perikanan dapat diperoleh secara enzimatik dengan menggunakan enzim proteolitik komersil murni atau dapat pula menggunakan bahan kimia dengan sifat asam atau basa (Ortiz *et al.*, 2023). Proses hidrolisis membuka sisi aktif pada peptida yang sebelumnya terenskripsi di dalam struktur primer protein dan menghasilkan biomolekul yang disebut Peptida Bioaktif (PB). PB umumnya tersusun oleh 2-20 asam amino dengan berat molekul dibawah 6.000 Da. Struktur dan komposisi asam amino tersebut akan berpengaruh terhadap aktivitas biologisnya diantaranya sebagai penangkal radikal bebas serta sebagai penghambat pembetukan *angiotensin-converting enzyme 2* (Galland *et al.*, 2022). Review ini bertujuan untuk mengulas beberapa penelitian sebelumnya yang membahas mengenai hasil samping perikanan sebagai sumber peptida, lebih lanjut, review ini akan mengulas pemilihan metode yang digunakan untuk memperoleh peptida bioaktif dari hasil samping perikanan serta mekanisme aktivitas biologisnya sebagai peptida antihipertensi dan antioksidan.

HASIL SAMPING PERIKANAN SEBAGAI SUMBER PEPTIDA

Hasil samping perikanan dapat diartikan sebagai bagian dari ikan yang tidak dimanfaatkan untuk dikonsumsi oleh manusia dan umumnya dibuang begitu saja tanpa penanganan khusus sehingga dapat berpengaruh negatif terhadap lingkungan. Hasil samping dari industri perikanan yang dibuang sebagai limbah bervariasi bergantung pada spesies ikan dan dapat mencapai sekitar 55-70% dari total produksi tahunan. Berdasarkan data statistik Kementerian Kelautan dan Perikanan (2023) volume produksi perikanan Indonesia pada tahun 2022 adalah sebesar 24,87 juta ton, dimana sekitar setengah dari jumlah produksi tersebut merupakan hasil samping. Hasil samping tersebut diantaranya sisa filet (otot ikan) yang mencapai 15%-20%, jeroan 12%-18%, tulang 9%-15%, kepala 9%-12%, sisik 5%, serta kulit dan sirip 1%-3% (Ramakrishnan *et al.*, 2023; Ghalamara *et al.*, 2020). Hasil samping perikanan diketahui kaya akan kandungan protein (8% sampai dengan 35%) dan asam lemak tak jenuh (44%), sehingga memiliki potensi menjadi produk dengan nilai tambah (*value added product*). Kepala, mata, dan jeroan pada ikan kaya akan kandungan omega 3 dan dapat diekstrak menjadi minyak ikan. Kulit, tulang, dan sisik pada ikan merupakan sumber kolagen dan dapat menjadi sumber alternatif dari kolagen komersil yang umumnya menggunakan kulit sapi dan babi sebagai bahan dasar produksinya, dimana penggunaannya bertentangan dengan beberapa agama. Hidrolisat protein ikan merupakan salah satu pemanfaatan dari hasil samping perikanan yang saat ini telah banyak diteliti. Hidrolisat protein ikan merupakan campuran dari protein yang mengalami pemotongan selama proses hidrolisis yang selanjutnya menghasilkan protein dengan rantai yang lebih pendek. Proses hidrolisis akan membuka sisi aktif yang sebelumnya terenskripsi di dalam struktur primernya kemudian menghasilkan peptida yang memiliki sifat bioaktif dan disebut dengan Peptida Bioaktif (PB). PB merupakan salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi pencemaran lingkungan yang disebabkan oleh industri perikanan. Protein yang bersumber dari hasil samping industri perikanan dapat menjadi sumber alternatif dari PB dikarenakan harganya yang lebih murah dibandingkan protein dari sumber pangan lainnya seperti susu, telur, dan daging, namun tetap memiliki kandungan protein yang tinggi dan berkualitas (Espinales *et al.*, 2023; Ghalamara *et al.*, 2020; Tadesse *et al.*, 2023; Sánchez *et al.*, 2017).

METODE EKSTRAKSI PEPTIDA AKTIF HASIL SAMPINGAN PERIKANAN

Hidrolisis Kimiawi

Hidrolisis kimiawi menjadi metode yang digunakan oleh industri pada masa lalu dikarenakan harganya yang relatif murah dan aplikasinya yang lebih sederhana. Namun, metode ini memiliki keterbatasan pada bahan pangan. Proses hidrolisis kimiawi cenderung sulit untuk dikontrol pada prosesnya dan hampir selalu menghasilkan produk dengan komposisi kimia dan sifat fungsional yang bervariasi. Hidrolisis protein dengan asam umumnya menggunakan asam klorida dan asam sulfat pada suhu yang dapat mencapai 138°C serta tekanan hingga 310 MPa. Proses hidrolisis dihentikan dengan menetralkan pH larutan dan selanjutnya dilakukan pengeringan. Dikarenakan penggunaan suhu dan tekanan yang tinggi, proses hidrolisis protein dengan asam akan menyebabkan menurunnya nilai nutrisi serta sifat fungsional yang ada pada produk. Hidrolisis protein dengan menggunakan bahan yang bersifat basa pada prosesnya menggunakan suhu yang lebih rendah jika dibandingkan dengan proses hidrolisis dengan asam yaitu pada suhu 54°C. Umumnya menggunakan kalsium, sodium, atau kalium hidroksida. Walaupun menggunakan suhu yang lebih rendah dibandingkan hidrolisis asam, proses hidrolisis dengan metode basa tetap memiliki efek negatif pada produk yang dihasilkan, seperti limbah yang beracun serta menurunkan sifat fungsional pada produk (Pratama *et al.*, 2022; Kristinsson dan Rasco, 2000).

Hidrolisis Biokimiawi

Hidrolisis biokimiawi dapat dibagi menjadi dua proses yang terdiri dari hidrolisis secara autolisis dan hidrolisis secara enzimatik. Autolisis dapat dilakukan dengan menggunakan enzim proteolitik yang secara alami terdapat pada jeroan dan otot ikan sehingga tidak memerlukan penambahan enzim. Proses autolisis memerlukan suhu yang lebih rendah jika dibandingkan hidrolisis dengan metode asam yaitu berkisar antara 40°C sampai dengan 60°C namun menghasilkan produk dengan nilai nutrisi yang lebih baik. Walaupun demikian, dikarenakan prosesnya menggunakan enzim proteolitik alami yang ada pada tubuh ikan, menyebabkan produk yang diperoleh tidak konsisten, bergantung pada bagian tubuh, jenis ikan, serta musim ketika ikan tersebut dipanen (Pratama *et al.*, 2022; Kristinsson dan Rasco, 2000). Hidrolisis secara enzimatik merupakan metode yang dapat lebih mudah untuk dikontrol sehingga dapat menghasilkan produk dengan hasil yang diinginkan. Hidrolisis secara enzimatik dilakukan dengan cara menambahkan enzim komersil seperti trypsin, papain, flavorzyme, alcalase, bromelain, pepsin. Faktor utama yang mempengaruhi hasil akhir dari enzimatik hidrolisis adalah rasio enzim dan substrat, suhu, pH, waktu, derajat hidrolisis, serta penggunaan enzim. Pentingnya penggunaan enzim pada saat hidrolisis dikarenakan berbedanya spesifitas pada tiap enzim, hal ini akan berpengaruh terhadap ukuran dan komposisi dari peptida yang terhidrolisis yang selanjutnya mempengaruhi sifat aktif peptida sebagai BP (Peraza *et al.*, 2020).

POTENSI PEPTIDA BIOAKTIF HASIL SAMPINGAN PRODUK PERIKANAN

Hidrolisat protein merupakan peptida berukuran kecil yang tersusun oleh 2-20 asam amino yang diperoleh melalui proses hidrolisis secara enzimatik. Hidrolisis enzimatik akan menghasilkan peptida bioaktif (PB). PB dapat didefinisikan sebagai fragmen protein yang khas dan memiliki efek positif terhadap tubuh yang berpengaruh terhadap kesehatan (Espinales *et al.*, 2023; Sánchez dan Vázquez, 2017; Kouhdasht *et al.*, 2021). PB yang diperoleh dari hidrolisat gelatin ikan telah banyak diteliti karena potensinya dalam pengobatan. Hidrolisat gelatin ikan diketahui memiliki kemampuan sebagai pengangkal radikal bebas, penghambat pembetukan *angiotensin-converting enzyme 2*, serta memiliki kemampuan sebagai penghambat pembentukan bakteri. Dibandingkan dengan obat tradisional, PB memiliki tingkat efektivitas yang lebih tinggi bahkan pada konsentrasi yang rendah, lebih lanjut PB memiliki aktivitas yang khusus menargetkan pada jaringan tubuh sehingga memperkecil efek samping pada tubuh (Kouhdasht *et al.*, 2021; Akbarian *et al.*, 2022). Tabel 1 menunjukkan bioaktivitas hasil samping perikanan dari beberapa penelitian terdahulu.

Tabel 1. Bioaktivitas hasil samping perikanan yang dihidrolisis menggunakan protease komersil

Sumber peptida	Protease	Bioaktivitas	Referensi
Kulit ikan patin siam (<i>Pangasius sutchi</i>)	Alcalase	ACE-inhobitory	Mahmoodani <i>et al.</i> (2012)
Sisik ikan kadal (<i>Synodus macrops</i>)	Neutrased	ACE-inhibitory	Chen <i>et al.</i> (2018)
Mata ikan tuna (<i>Thunnus</i> sp.)	Papain	Antioksidan	Mutamimah <i>et al.</i> (2018)
Sisik ikan bandeng (<i>Chanos chanos</i>)	Alcalase, flavourzyme	ACE-Inhibitory	Yung Huang <i>et al.</i> (2018)
Sisik ikan cakalang (<i>Katsuwonus pelamis</i>)	Alcalase	Antioksidan	Qiu <i>et al.</i> (2019)
Kulit ikan kobia (<i>Rachycentron canadum</i>)	Protamex	antihipertensi	Hsin Lin <i>et al.</i> (2019)
Sisik croacker bibir merah (<i>Pseudosciaena polyactis</i>)	neutrased	Antioksidan	Yi Wang <i>et al.</i> (2020)
Otot ikan monkfish (<i>Lophius litulon</i>)	Pepsin+trypsin	Antioksidan	Meng Hu <i>et al.</i> (2020)
Kulit ikan tuna sirip kuning (<i>Thunnus albacares</i>)	Alcalase	Antioksidan	Nurilmala <i>et al.</i> (2020)
Jeroan ikan trout pelangi (<i>Trigla</i> spp.)	Alcalase, amilase, pepsin, lipase	Antioksidan ACE-inhibitory	Vázquez <i>et al.</i> (2022)

Antihipertensi

Hipertensi memiliki definisi yang luas, bukan hanya menguraikan mengenai tekanan darah, namun berkaitan juga dengan kelainan pada fungsi dan struktur jantung dan pembuluh darah yang selanjutnya mengakibatkan kerusakan pada organ target (jantung, ginjal, otak, pembuluh darah, dan organ lainnya) dan menyebabkan resiko kematian dini (Abachi *et al.*, 2019). *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) memiliki peran penting pada peningkatan tekanan darah dan hipertensi. Fungsi utama *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) adalah mengubah hormon angiotensin I menjadi angiotensin II yang aktif dan mendegradasi bradykinin, yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah sehingga meningkatkan tekanan darah. ACE-inhibitory atau penghambat ACE adalah target utama dalam pencegahan dan pengobatan pada hipertensi. Mekanismenya berdasar pada penghambatan enzim ACE yang mengubah dekapeptida angiotensin I tak aktif menjadi oktapeptida angiotensin II. Dengan menghambat kerja katalisis pada ACE, hipertensi dapat dicegah melalui penurunan tekanan darah (Mahmoodani *et al.*, 2012; Zheng *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2018; Toldrá *et al.*, 2020).

Penghambat ACE adalah bioaktivitas yang paling banyak diteliti pada peptida bioaktif. Bioaktivitas dari hidrolisat protein dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya ukuran peptida, komposisi dan urutan asam amino, penggunaan enzim, dan derajat hidrolisis (Cheng *et al.*, 2023). Mahmoodani *et al.* (2012) menghidrolisis kulit dan tulang ikan patin siam dengan menggunakan enzim alcalase. Dari hasil penelitian yang dilakukan, diketahui nilai ACE-inhibitory tertinggi ada pada fraksi peptida dengan berat molekul kurang dari 1 kDa (3,2 µg/mL dan 1,3 µg/mL, berturut-turut). Lebih lanjut dijelaskan dalam penelitiannya bahwa peptida rantai pendek dengan berat molekul yang sangat rendah (< 1 kDa) memiliki kemampuan sebagai penghambat ACE yang sangat tinggi pada *in vitro*. Yung Huang *et al.* (2018) melakukan ekstraksi gelatin dari sisik ikan bandeng dengan preparasi berbeda. Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan nilai IC₅₀ dari hidrolisat gelatin sisik ikan bandeng yang dihidrolisis dengan kombinasi enzim alcalase dan flavourzyme lebih tinggi (472 ± 12 µg dan 547 ± 1 µg, berturut-turut) dibandingkan hidrolisat yang dihidrolisis hanya dengan menggunakan enzim flavourzyme (762 ± 8 µg dan 592 ± 0 µg, berturut-turut). Hal ini kemungkinan disebabkan tingginya derajat hidrolisis, rendahnya berat molekul, serta lebih tingginya kadar asam amino *hydrophobic* pada hidrolisat sisik ikan bandeng yang dihidrolisis menggunakan kombinasi enzim alcalase dan flavourzyme jika dibandingkan hidrolisat yang dihidrolisis menggunakan enzim flavourzyme. Neves *et al.* (2017) menyimpulkan bahwa penggunaan kombinasi enzim dalam proses hidrolisis akan meningkatkan kemungkinan diperolehnya peptida dengan sifat ACE-inhibitory. Namun, hasil berbeda diperoleh oleh Vázquez *et al.* (2022), dimana pada penelitiannya melakukan hidrolisis dengan kombinasi dan tanpa kombinasi enzim. Hasil penelitian menunjukkan nilai IC₅₀ hidrolisat sampel jeroan ikan trout pelangi yang dihidrolisis dengan menggunakan enzim alcalase (1,38 ± 0,03 mg/mL) lebih tinggi jika dibandingkan sampel jeroan ikan trout pelangi yang dihidrolisis menggunakan kombinasi enzim (1,49 ± 0,05 mg/mL). Banyak penelitian menjelaskan bahwa kehadiran asam amino *hydrophobic* dalam

urutannya pada peptida bioaktif dapat menjadi indikator yang baik sebagai penghambat ACE. Kehadiran asam amino seperti prolin, penilalanin, alanin, triptopan, atau tirosin pada posisi yang mendekati terminal C menjadi posisi yang sangat sesuai untuk mengikat sisi katalitik dari ACE, lebih lanjut, peptida dengan sifat antihipertensi tersusun oleh asam amino dengan muatan positif pada posisi terminal C, asam amino tersebut adalah lisin dan arginin (Toldrá *et al.*, 2020). Chen *et al.* (2018) melakukan hidrolisis gelatin sisik ikan kadal dengan menggunakan 7 jenis protease untuk mengetahui penggunaan protease terbaik sebagai penghambat ACE. Diperoleh hasil terbaik ada pada protease neutrase sehingga digunakan untuk penelitian lanjutan. Hasil purifikasi peptida pada hidrolisat gelatin sisik ikan kadal diperoleh urutan asam amino adalah Ala-Gly-Pro-Pro-Gly-Ser-Asp-Gly-Gln-Pro-Gly-Ala-Lys dengan nilai penghambat ACE $IC_{50} = 420 \pm 20 \mu\text{M}$. Nilai tersebut lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hsin Lin *et al.* (2019), yang melakukan preparasi dan identifikasi terhadap peptida antihipertensi baru dari hidrolisat kulit ikan kobia laut dengan menggunakan enzim protamex. Hasil identifikasi urutan peptida diperoleh Ile-Trp-Trp sebagai urutan peptida dengan nilai penghambat ACE IC_{50} tertinggi yaitu $0,51 \pm 0,10 \mu\text{M}$. Cheng *et al.* (2023) menjelaskan bahwa peptida besar dengan dengan rantai yang panjang memiliki efektivitas yang lebih rendah dalam mengikat sisi aktif ACE jika dibandingkan dengan peptida dengan rantai yang lebih pendek.

Antioksidan

Radikal bebas adalah entitas kimia yang mengandung elektron tidak berpasangan (elektron bebas) yang memiliki sifat mekanika kuantum yang disebut spin. Radikal bebas diketahui menjadi penyebab dari penyakit seperti kanker, tumor, dan gangguan degeneratif seperti mutagenesis, karsinogenesis, gangguan kardiovaskular, dan penuaan. Antioksidan adalah komponen yang dapat menangkal radikal bebas dengan mengintervensi salah satu dari tiga langkah utama dari proses oksidatif yang dimediasi radikal bebas, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi (Kedare dan Singh, 2011; Ionita, 2021). Antioksidan sintesis termasuk diantaranya *butylated hydroxy anisole* (BHT), *tertiary-butylhydroquinone* (TBHQ), dan *butylated hydroxytoluene* (BHT) merupakan jenis antioksidan yang umum digunakan sebagai penangkal radikal bebas. Namun, karena kekhawatiran akan efek karsinogeniknya, antioksidan alami yang bersumber dari tanaman dan hewan kini sedang dipelajari, termasuk diantaranya hidrolisat protein atau peptida bioaktif. Mekanisme kerja dari peptida dalam menstabilkan radikal bebas berhubungan dengan kemampuannya dalam mendonorkan ataupun menerima elektron dari radikal bebas. Penggunaan PB sebagai antioksidan dapat menjadi alternatif dari penggunaan antioksidan sintesis, sehingga lebih aman digunakan sebagai suplemen harian untuk menangkal radikal bebas (Phadke *et al.*, 2021).

PB yang bersumber dari hasil samping perikanan dengan sifat antioksidan telah banyak diteliti sebelumnya. Aktivitas antioksidan dari PB dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti derajat hidrolisis, berat molekul, panjang peptida, serta penggunaan enzim. Derajat hidrolisis yang tinggi akan menghasilkan peptida dengan berat molekul yang lebih rendah. Rataan berat molekul dari hidrolisat protein merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan bioaktivitas dari hidrolisat protein, termasuk kemampuannya sebagai antioksidan. Aktivitas antioksidan yang tinggi umumnya ditemukan pada peptida dengan berat molekul yang rendah. Vázquez *et al.* (2022) melakukan hidrolisis pada sampel jeroan ikan trout pelangi menggunakan preparasi enzim berbeda. Hasil penelitian menunjukkan hidrolisis yang dilakukan dengan menggunakan kombinasi enzim alcalase, amilase, pepsin, dan lipase memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan hidrolisis tanpa kombinasi enzim. Pada penelitiannya dijelaskan bahwa penggunaan kombinasi enzim akan meningkatkan nilai derajat hidrolisis yang menyebabkan pelepasan peptida menjadi peptida yang lebih kecil. Pada penelitian lainnya, Mutamimah *et al.* (2018) melakukan hidrolisis protein dari hasil samping mata ikan tuna dengan parameter waktu dan konsentrasi enzim berbeda. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidrolisat protein dari hasil samping mata ikan tuna pada waktu hidrolisis 6 jam dengan konsentrasi enzim papain 0,1% memiliki aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan perlakuan lainnya dengan nilai $IC_{50} 1,082 \pm 0,008 \text{ mg/mL}$. Lebih lanjut, dalam penelitiannya ditunjukkan bahwa derajat hidrolisis pada konsentrasi enzim papain 0,1% lebih rendah dibandingkan konsentrasi enzim papain 0,15%, 0,2%, dan 0,25%. Nurilmala *et al.* (2020) melakukan hidrolisis gelatin dan kolagen dari kulit ikan tuna sirip kuning menggunakan enzim alcalase. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidrolisat gelatin dengan berat

molekul berkisar antara 10-30 kDa memiliki aktivitas antioksidan ($9,11 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$) tertinggi, sedangkan pada hidrolisat kolagen, aktivitas antioksidan tertinggi ada pada berat molekul berkisar antara 3-10 kDa ($29,24 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa peningkatan dan penurunan nilai derajat hidrolisis dan berat molekul pada hidrolisat protein tidak sepenuhnya berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan hidrolisat protein. Viji *et al.* (2019) menjelaskan bahwa komposisi dan susunan asam amino pada rantai peptida menjadi faktor utama yang menentukan aktivitas antioksidan dari hidrolisat protein. Sifat fisikokimia dari asam amino pada posisi terminal C pada rantai peptida diketahui lebih berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan dibandingkan pada posisi terminal N. Asam amino seperti tryptopan, isoleusin, penilalanin, metionin, dan leusin pada posisi terminal C berkaitan erat dengan aktivitas antioksidan pada peptida. Asam amino dengan struktur cincin aromatik seperti penilalanin, tirosin, dan tryptopan dapat mendonorkan elektron ketika berhadapan dengan senyawa yang memiliki kekurangan elektron. Lebih lanjut, kehadiran histidin dan sistein pada terminal C dapat menghambat oksidasi lipid dengan mendonorkan atom hidrogen melalui rantai sampingnya (Toldrá *et al.*, 2020). Yi Wang *et al.* (2020) melakukan hidrolisis pada sisik croaker redlip menggunakan 6 jenis protease. Hidrolisat kolagen yang dihidrolisis menggunakan neutrase merupakan enzim dengan perlakuan terbaik, sehingga dilanjutkan dengan purifikasi peptida. Tiga dari enam peptida yang diperoleh dari hasil purifikasi memiliki kemampuan sebagai penangkal radikal bebas tertinggi, diantaranya Gly-Pro-Glu-Gly-Pro-Met-Glu-Leu-Glu, Glu-Gly-Pro-Phe-Gly-Pro-Glu-Gly, dan Gly-Phe-Ile-Gly-Pro-Thr-Gly. Lebih lanjut, Gly-Pro-Glu-Gly-Pro-Met-Glu-Leu-Glu, Glu-Gly-Pro-Phe-Gly-Pro-Glu-Gly, dan Gly-Phe-Ile-Gly-Pro-Thr-Gly dapat melindungi sel HepG2 yang rusak akibat akibat stress oksidatif yang disebabkan oleh H_2O_2 dengan cara menurunkan kadar ROS dan MDA serta meningkatkan enzim antioksidan endogen (SOD, CAT, dan GSH-Px). Meng Hu *et al.* (2020) melakukan hidrolisis dengan sampel otot ikan monkfish menggunakan kombinasi enzim pepsin dan trypsin. Hasil penelitian diperoleh 3 peptida dengan kemampuan sebagai penangkal radikal bebas DPPH tertinggi, diantaranya Glu-Asp-Ile-Val-Cys-Trp, Met-Glu-Pro-Val-Trp, dan Tyr-Trp-Asp-Ala-Trp. Qiu *et al.* (2019) melakukan hidrolisis terhadap gelatin sisik ikan cagalang dengan menggunakan 5 jenis protease. Diperoleh 3 jenis peptida yang dihidrolisis menggunakan enzim alcalase dengan aktivitas antioksidan tertinggi. Diantaranya His-Gly-Pro-Hyp-Gly-Glu, Asp-Gly-Pro-Lys-Gly-His, dan Met-Leu-Gly-Pro-Phe-Gly-Pro-Ser. Qiu *et al.* (2019) menjelaskan bahwa *hydrophobicity* dari peptida penting dalam mencapai target *hydrophobic* dan meningkatkan reaksi tarik menarik pada peptida. Namun, komposisi dan rasio asam amino *hydrophilic* seperti Asp, Glu, Lys, dan Gly, juga dapat menjadi sangat penting dalam aktivitas antioksidan pada peptida dan secara khusus dianggap berhubungan langsung terhadap efek antioksidan pada *in vivo*.

KESIMPULAN

Hasil samping perikanan memiliki potensi untuk diolah menjadi produk dengan nilai tambah salah satunya peptida bioaktif (PB) dikarenakan memiliki kandungan protein yang tinggi yaitu berkisar antara 8-35%. Hidrolisis protein merupakan cara yang dapat digunakan untuk memperoleh PB. Proses hidrolisis dapat dibagi menjadi dua metode, yaitu hidrolisis secara kimiawi serta hidrolisis biokimiawi. Proses hidrolisis dengan metode kimiawi dilakukan dengan menggunakan bahan yang bersifat asam dan basa. Hidrolisis kimiawi memiliki kekurangan pada produk akhir yang dihasilkan, diantaranya menurunkan sifat fungsional pada produk serta memiliki efek negatif terhadap lingkungan dikarenakan limbah yang beracun. Proses hidrolisis biokimiawi umumnya dapat dilakukan dengan menggunakan enzim proteolitik yang ada pada tubuh ikan dan menghasilkan produk akhir dengan sifat fungsional yang lebih baik jika dibandingkan proses hidrolisis kimiawi. Namun, karena proses hidrolisisnya menggunakan enzim proteolitik yang ada pada tubuh ikan, menjadikannya sulit untuk dikontrol. Hidrolisis enzimatik merupakan alternatif metode yang dapat digunakan karena lebih mudah untuk dikontrol namun tetap menghasilkan produk akhir dengan sifat fungsional yang tinggi. Proses hidrolisis secara enzimatik akan menghasilkan hidrolisat protein yang memiliki ukuran peptida kecil yang tersusun oleh 2-20 asam. Hidrolisis enzimatik akan menghasilkan peptida bioaktif (PB). PB dapat didefinisikan sebagai fragmen protein yang khas dan memiliki efek positif terhadap tubuh yang berpengaruh terhadap kesehatan. PB yang diperoleh dari hidrolisat gelatin ikan telah banyak diteliti karena potensinya dalam pengobatan. Hidrolisat gelatin ikan diketahui memiliki kemampuan sebagai penangkal radikal bebas, penghambat pembetukan *angiotensin-converting enzyme 2*.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbarian, M., Khani, A., Eghbalpour, S., dan Uversky, V. N. 2022. Bioactive peptides: synthesis, sources, applications, and proposed mechanisms of action. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3): 1445-1481. <https://doi.org/10.3390%2Fijms23031445>
- Chen, J., Liu, Y., Wang, G., Sun, S., Liu, R., Hong, B., Gao, R., dan Bai, K. 2018. Processing optimization and characterization of angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from lizardfish (*Synodus macrops*) scale gelatin. *Marine Drugs*, 16(228): 1-17. <http://dx.doi.org/10.3390/md16070228>
- Cheng, X. L., Oslan, S. N. H., Ikhlas, B., dan Huda, N. 2023. Bioactive angiotensin converting enzyme inhibitory activity and antihypertensive activity derived from fish protein hydrolysate: a systematic review. *Food Research*, 7(4): 308-303. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.7\(4\).044](https://doi.org/10.26656/fr.2017.7(4).044)
- Espinales, C., Romero-Peña, M., Calderón, G., Vergara, K., Cáceres, P. J., dan Castillo, P. 2023. Collagen, protein hydrolysates and chitin from by-products of fish and shellfish: An overview. *Heliyon*, 9: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14937>
- Galland, F., de Espindola, J. S., Lopes, D. S., Taccola, M. F., dan Pacheco, M. T. B. 2022. Food-derived bioactive peptides: mechanisms of action underlying inflammation and oxidative stress in the central nervous system. *Food Chemistry Advances*, 1: 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2022.100087>
- Ghalamara, S., Silva, S., Brazinha, C., dan Pintado, M. 2020. Valorization of fish by-products: purification of bioactive peptides from codfish blood and sardine cooking wastewaters by membrane processing. *Membranes*, 10(44): 1-20. <http://dx.doi.org/10.3390/membranes10030044>
- Hsin Lin, Y., An Chen, C., Shou Tsai, J., dan Wen Chen, G. 2019. Preparation and identification of novel antihypertensive peptides from the in vitro gastrointestinal digestion of marine cobia skin hydrolysate. *Nutrients*, 11(1351): 1-15. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11061351>
- Ionita, P. 2021. The chemistry of DPPH free radical and congeners. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4): 1545-1559. <https://doi.org/10.3390/ijms22041545>
- Kedare, S. B., dan Singh, R. P. 2011. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of Food Science and Technology*, 48(4): 412-422. <https://doi.org/10.1007%2Fs13197-011-0251-1>
- [KKP] Kementerian Kelautan dan Perikanan, Ditjen Perikanan Tangkap. 2021. Statistik volume produksi perikanan Indonesia. Diakses: 31 Oktober 2023. KKP. [Produksi Perikanan \(kkp.go.id\)](http://ProduksiPerikanan(kkp.go.id))
- Kristinsson, H. G. dan Rasco, B. A. 2000. Fish protein hydrolysate: production, biochemical, and functional properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 40(1): 43-81. <http://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080/10408690091189266>
- Mahmoodani, F., Ghassem, M., Babji, A. S., Yusop, S. M., dan Khosrokhavar, R. 2012. ACE inhibitory activity of catfish (*Pangasius sutchi*) skin and bone hydrolysate. *Journal of Food and Sciences Technology*, 51(9): 1847-1856. <https://doi.org/10.1007%2Fs13197-012-0742-8>
- Meng Hu, X., Mei Wang, Y., Qin Zhao, Y., Feng Chi, C., dan Wang, B. 2020. Antioxidant peptides from the protein hydrolysate of monkfish (*Lophius litulon*) muscle: purification, identification, and cytoprotective function on HepG2 cells damage by H₂O₂. *Marine Drugs*, 18(153): 1-21. <http://dx.doi.org/10.3390/md18030153>
- Mutamimah, D., Ibrahim, B., dan Trilaksani, W. 2018. Antioxidant activity of protein hydrolysate produced from tuna eye (*Thunnus* sp.) by enzymatic hydrolysis. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 21(3): 522-531. 24736-Article-Text-75745-2-10-20190301.pdf
- Navarro-Peraza, R., Osuna-Ruiz, I., Lugo-Sánchez, ME, Pacheco-Aguilar, R, Ramírez-Suárez, Burgos-Hernández, Martínez-montaño, E, dan Salazar-Leyva, JA. 2020. Structural and biological properties of protein hydrolysate from seafood by-products: a review focused on fishery effluents. *Food Science and Technology*, 40(1): 1-5. <https://doi.org/10.1590/fst.24719>
- Neves, A. C., Harnedy, P. A., O'Keeffe, M. B., Alashi, M. A., Aluko, R. E., dan FitzGerald, R. J. 2017. Peptide identification in a salmon gelatin hydrolysate with antihypertensive, dipeptidyl peptidase IV inhibitory and antioxidant activities. *Food Research International*, 100(1): 112-120. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.06.065>
- Nurilmala, M., Hizbullah, H. H., Karnia, E., Kusumaningtyas, E., dan Ochiai, Y. 2020. Characterization and antioxidant activity of collagen, gelatin, and derived peptides from yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) skin. *Marine Drugs*, 18(9): 1-12. <http://dx.doi.org/10.3390/md18020098>
- Ortiz, G. G., Sharma, V., Tsai, M., Wang, J., Sun, P., Nargotra, P., Kuo, C., Chen, C., dan Dong, C. 2023. Extraction of novel bioactive peptides from fish protein hydrolysate by enzymatic reactions. *Applied Sciences*, 13(5768): 1-20. <https://doi.org/10.3390/app13095768>
- Phadke, G. G., Rathod, N. B., Ozogul, F., Elavarasan, K., Karthikeyan, M., Shin, K., dan Kim, S. 2021. Exploiting of secondary raw materials from fish processing industry as a source of bioactive peptides-rich protein hydrolysate. *Marine Drugs*, 19(480): 1-22. <https://doi.org/10.3390/md19090480>
- Pratama, I. S., Putra, Y., Pangestuti, R., Kim, S., dan Siahaan, E. A. 2023. Bioactive peptides-derived from marine by-products: development, health benefits and potential application in biomedicine. *Fisheries and Aquatic Sciences*, 25(7): 357-379. <https://doi.org/10.1186/s41240-019-0125-4>
- Qiu, Y. T., Wang, Y. M., Yang, X. R., Zhao, Y. Q., Chi, C. F., dan Wang, B. 2019. Gelatin and antioxidant peptides from gelatin hydrolysate of skipjack tuna (*Katsuwonus pelamis*) scales: preparation, identification and activity evaluation. *Marine Drugs*, 17(565): 1-16. <https://doi.org/10.3390/md17100565>
- Ramakrishnan, V. V., Hossain, A., Dave, D., dan Shahidi, F. 2023. Salmon processing discards: a potential source of bioactive peptides – review. *Preprints*, 2023040322. 2023040322. <https://doi.org/10.20944/preprints202304.0311.v1>

- Sánchez, A. dan Vázquez, A. 2017. Bioactive peptides: A review. *Food Quality and Safety*, 1(1):29-46. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyx006>
- Tadesse, S. A., Emire, S. A., Barea, P., Illera, A. E., Melgosa, R., Beltrán, S., dan Sanz, M. T. 2023. Valorisation of low-valued ray-finned fish (*Labeobarbus neugia*) by enzymatic hydrolysis to obtain fish-discarded protein hydrolysates as functional foods. *Food and Bioproducts Processing*, 141: 167-184. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2023.08.003>
- Toldrá, F., Gallego, M., Reig, M., Aristoy, M., dan Mora, L. 2020. Recent progress in enzymatic release of peptides in foods of animal origin and assessment of bioactivity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(46): 12842-12855. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.9b08297>
- Vázquez, J. A., Valcarcel, J., Sapatinha, M., Bandara, N. M., Mendes, R., Pires, C. 2023. Effect of the season on the production and chemical properties of fish protein hydrolysates and high-quality oils obtained from gurnard (*Trigla* spp.) by-products. *LWT*, 177: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114576>
- Viji, P., Phannendra, T. S., Jesmi, D., Rao, B. M., Das, P. H., dan George, N. 2019. Functional and antioxidant properties of gelatin hydrolysate prepared from skin and scale of sole fish. *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 28(10): 976-986. <https://doi.org/10.1080/10498850.2019.1672845>
- Yi Wang, W., Qin Zhao, Y., Xu Zhao, G., Feng Chi, C., dan Wang, B. 2020. Antioxidant peptides from collagen hydrolysate of redlip croaker (*Pseudoscian polyactis*) scales: preparation, characterization, and cytoprotective effects on H₂O₂-damaged HepG2 cells. *Marine Drugs*, 18(156): 1-19. <http://dx.doi.org/10.3390/md18030156>
- Zheng, W., Tian, E., Liu, Z., Zhou, C., Yang, P., Tian, K., Liao, W., Li, J., dan Ren, C. 2022. Small molecule angiotensin converting enzyme inhibitors: A medical chemistry perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.968104>
- Zuraida, I. dan Pamungkas, B. F. 2020. Effect of acid pretreatment and extraction temperature on the properties of gelatin from striped snakehead (*Channa striata*) scales. *AAFL Bioflux*, 13(5): 2937-2945. [Effects of acid pretreatment and extraction temperature on the properties of gelatin from striped snakehead \(*Channa striata*\) scales \(bioflux.com.ro\)](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.968104)