

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara tropis yang mendapatkan cukup banyak sinar matahari sepanjang tahun. Sinar matahari memiliki peran penting dalam kehidupan, seperti membantu pembentukan vitamin D. Namun, di sisi lain, sinar matahari juga memiliki dampak negatif, termasuk penuaan dini, kanker kulit, dan hiperpigmentasi. Kulit merupakan bagian terluar dari tubuh manusia yang memiliki peran penting dalam melindungi tubuh. Salah satu fungsi utama kulit adalah melindungi tubuh dari sinar UV. Paparan sinar ultraviolet (UV) yang berlebihan meningkatkan kontribusi radikal bebas dikenal sebagai spesies oksigen reaktif (ROS). Spesies oksigen reaktif meningkatkan pigmentasi dan menyebabkan kerusakan melanosit akibat stres oksidatif. Gangguan Hiperpigmentasi adalah kondisi di mana terdapat bercak-bercak kulit yang lebih gelap dibandingkan dengan kulit normal, yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas sintesis melanin (Sholikha dan Wulandari, 2022).

Melanin adalah pigmen utama yang menentukan warna kulit, rambut, dan mata pada manusia, dan diproduksi oleh melanosit melalui proses melanogenesis. Melanogenesis dan pigmentasi kulit berperan penting dalam perlindungan terhadap kerusakan akibat radiasi ultraviolet dari matahari dan dalam pencegahan kanker kulit. Produksi melanin yang berlebihan menyebabkan depigmentasi, yang secara tidak normal dapat menjadi masalah estetika wajah dan dermatologis yang serius pada manusia. Meskipun melanogenesis adalah proses rumit yang diwakili oleh berbagai reaksi enzimatik dan kimia, Enzim seperti tirosinase berperan penting dalam mencegah pembentukan melanin dengan cara menghambat aktivitas enzim tirosinase (Zolghadri *et al.*, 2019).

Tirosinase adalah enzim yang berperan dalam pembentukan pigmen kulit melalui proses yang dikenal sebagai melanogenesis. Selama melanogenesis, enzim tirosinase mengatur biosintesis melanin dengan menghidroksilasi L-tirosin menjadi L-DOPA, lalu mengoksidasi L-DOPA menjadi dopakuinon. Aktivitas enzim tirosinase dipengaruhi oleh intensitas sinar UV yang masuk ke kulit. Semakin banyak sinar UV yang menembus kulit, semakin besar dan cepat enzim tirosinase bekerja, sehingga lebih banyak melanin terbentuk. Pembentukan melanin dapat dihambat dengan mengurangi aktivitas enzim tirosinase, yang dapat membantu mencegah hiperpigmentasi. (Furi *et al.*, 2022).

Aktivitas tirosinase dapat menurun dengan mengikat logam tembaga (Cu) di situs aktif enzim menggunakan inhibitor tirosinase langsung atau dengan mengurangi produk dopakuinon menggunakan antioksidan. Antioksidan bekerja dengan memblokir proses oksidasi melalui netralisasi radikal bebas, sehingga antioksidan itu sendiri teroksidasi. Antioksidan memutus rantai molekul radikal dan mencegah reaksi oksidasi berlanjut dengan membersihkan radikal awal. Selain itu, antioksidan dapat mencegah oksidasi dengan menstabilkan radikal logam transisi seperti tembaga dan besi (Dwi *et al.*, 2022).

Banyak antioksidan sintetik yang memilikinya potensi bahaya terhadap kesehatan, oleh karena itu perhatian semakin tertuju pada pemanfaatan bahan-bahan alami dari tanaman herbal untuk dikembangkan menjadi produk obat dan kosmetik modern karena efek sampingnya yang relatif sedikit. Beberapa penyelidikan telah dilakukan untuk identifikasi dari banyak zat alami pada tumbuhan tingkat tinggi dengan antioksidan dan fungsi biokimia pelindung lainnya (Di Petrillo *et al.*, 2016).

Antioksidan alami yang memiliki kemampuan untuk menghambat enzim tirosinase, salah satunya adalah senyawa *kurkuminoid*. *Kurkuminoid* adalah jenis polifenol antioksidan alami yang sangat kuat, yang ditemukan dalam rimpang tanaman dari keluarga *Zingiberaceae*, seperti *Curcuma longa L.* Komponen utama dari *kurkuminoid* dalam tanaman ini adalah kurkumin, yang telah terbukti memiliki

berbagai aktivitas biologis, termasuk antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antibakteri, antimikroba, dan antivirus. Baru-baru ini, beberapa *kurkuminoid* dan analognya telah dikembangkan dan digunakan sebagai suplemen oral untuk berbagai kondisi medis. Selain itu, terdapat banyak bukti yang mengkonfirmasi bahwa kurkumin dan turunannya aman untuk aplikasi topikal, dan digunakan dalam produk kosmetik yang tersedia secara komersial dan untuk penyembuhan luka. Oleh karena itu, sifat menguntungkan dari kurkumin dan analognya telah menarik banyak upaya pengembangan kosmetik untuk digunakan sebagai agen terapi yang aman (Athipornchai *et al.*, 2021).

Youssef *et al.* (2004) melaporkan serangkaian analog kurkumin baru bahwa pada struktur fenolik p-hidroksi dan substituen penyumbang elektron pada orto posisi cincin benzena adalah beberapa persyaratan struktural untuk meningkatkan aktivitas antioksidan. Chen *et al.* (2006) menjelaskan bahwa berkurangnya aktivitas antioksidan pada senyawa mungkin disebabkan oleh tidak adanya gugus fenolik. Hal ini sesuai dengan Youssef *et al.* (2004) yang menunjukkan bahwa substituen fenolik sangat penting untuk aktivitas antioksidan. Weber *et al.* (2005) mengungkapkan bahwa senyawa yang memiliki gugus fenolik dan gugus hidroksil fenolik menggambarkan aktivitas antioksidan yang sebanding dengan kurkumin.

Kurkumin telah dimodifikasi dengan berbagai cara untuk menciptakan senyawa yang lebih stabil dan memiliki aktivitas yang lebih terarah terhadap protein target. Analog-analog kurkumin yang dimodifikasi diharapkan memiliki aktivitas serupa dengan kurkumin (Arwansyah *et al.*, 2014). Firmansyah *et al.* (2021) mempelajari interaksi molekuler kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin dengan studi *tirosinase*. Dari semua ligan *bisdemethoxycurcumin* menunjukkan afinitas paling kuat terhadap *tirosinase*. Mengingat hal tersebut, *C. longa* dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kosmetik pemutih kulit nabati yang dapat mengurangi aktivitas *tirosinase*

Dalam pengembangannya, terus dilakukan modifikasi terhadap senyawa tersebut untuk menghasilkan senyawa yang lebih potensi, stabil, aman, dan memiliki aktivitas yang lebih spesifik. Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico*. Uji *in silico* dapat dilakukan dengan *docking* molekul yang aktivitasnya akan diprediksi terhadap sel target yang telah dipilih. Sejalan dengan hal tersebut, *docking* adalah metode yang digunakan untuk memprediksi bagaimana dua molekul akan berikatan satu sama lain ketika berinteraksi secara elektrostatis untuk membentuk ikatan yang stabil. Simulasi *docking* digunakan untuk memahami mekanisme kerja senyawa kimia atau makromolekul seperti protein dan peptida pada tingkat molekuler, sehingga memungkinkan desain obat berbasis struktur (Syahputra, 2014).

1.2. Batasan Masalah

1. Penghitungan dilakukan menggunakan aplikasi *Hyperchem* 8.0 dengan metode optimasi geometri semiempiris CNDO, sementara analisis regresi linear dilakukan menggunakan aplikasi IBM SPSS 22.
2. Analisis interaksi antara reseptor dan ligan menggunakan *Autodock Tool* dan visualisasinya dilakukan dengan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* 2021.
3. *Docking* molekuler hanya dilakukan pada senyawa turunan hasil modifikasi analog kurkumin yang memiliki nilai IC_{50} terbaik, dengan protein tirosinase (PDB ID: 6JU7) sebagai target aksinya.

1.3. Rumusan Masalah

1. Bagaimana model persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) terbaik untuk senyawa analog kurkumin sebagai aktivitas antioksidan menggunakan analisis regresi linear berganda ?
2. Bagaimana prediksi senyawa baru dari modifikasi analog kurkumin sebagai aktivitas antioksidan ?
3. Bagaimana afinitas energi pengikat, konstanta inhibisi, dan residu asam amino dari senyawa baru hasil modifikasi analog kurkumin terhadap inhibitor tirosinase sebagai aktivitas antioksidan?

1.4. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui model terbaik untuk persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) pada senyawa analog kurkumin terhadap sebagai aktivitas antioksidan menggunakan analisis regresi linear berganda.
2. Mengetahui prediksi senyawa baru dari modifikasi analog kurkumin yang berpotensi sebagai aktivitas antioksidan.
3. Mengetahui afinitas energi pengikat, konstanta inhibisi, dan residu asam amino dari senyawa baru hasil modifikasi analog kurkumin terhadap inhibitor tirosinase sebagai aktivitas antioksidan.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini berfungsi sebagai dasar teori untuk penemuan dan pengembangan obat antioksidan baru yang menargetkan protein tertentu serta dapat memprediksi aktivitas senyawa kimia sebelum memasuki tahap penelitian *in vitro* dan *in vivo*.
2. Penelitian ini juga bermanfaat bagi institusi pendidikan dengan menyediakan informasi mengenai senyawa analog kurkumin yang memiliki aktivitas antioksidan.