

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kulit merupakan organ yang berada pada seluruh permukaan luar tubuh manusia, dan berperan penting sebagai pelindung dari berbagai jenis gangguan dan rangsangan. Salah satu fungsi utamanya adalah melindungi kulit dari sinar UV yang berbahaya. Paparan sinar UV yang sering dan berkepanjangan dapat menyebabkan iritasi kulit. Sinar ultraviolet meningkatkan sintesis melanin di kulit dan dapat menyebabkan hiperpigmentasi (1).

Hiperpigmentasi adalah kondisi kulit wajah yang umum terjadi, terutama karena peningkatan pembentukan melanin, yang mengubah warna kulit menjadi hitam atau coklat tua. Gangguan ini terjadi pada beberapa jenis kondisi kulit, antara lain yaitu melasma, melanoderma pasca-bengkak, bintik matahari, dan bintik-bintik. Salah satu prinsip pengobatan hiperpigmentasi adalah penghambatan sintesis melanin. Hal ini dapat dicegah dengan menggunakan agen depigmentasi yang memiliki mekanisme kerja yang menghambat aktivitas enzim tirosinase (2).

Melanin adalah pigmen yang terlibat dalam penampilan kulit manusia. Pada dasarnya pigmen melanin memiliki fungsi fotoprotektif terhadap efek buruk sinar UV, namun akumulasi melanin yang berlebihan dapat memberikan efek negatif pada setiap individu, baik secara medis maupun estetis. Akumulasi melanin yang berlebihan dapat disebabkan oleh banyak faktor, termasuk paparan sinar matahari, genetika, status kehamilan, kondisi medis, dan efek samping obat-obatan tertentu (3).

Tirosinase dikenal sebagai fenol oksidase. Tirosinase merupakan enzim penting yang terlibat dalam asimilasi biosintesis melanin (melanogenesis) dalam melanosit. Enzim ini bertanggung jawab untuk mengkatalisis sebagian besar jalur reaksi enzimatik melanogenik, dua di antaranya adalah dalam hidroksilasi senyawa monofenol o-difenol dan o-difenol oksidase menjadi o-kuinon. Tirosinase akan mengubah tirosin menjadi 3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) dan mengoksidasi L-DOPA menjadi dopakuinon yang pada akhir reaksi biosintesis akan diubah menjadi

melanin, menghambat aktivitas enzim tirosinase untuk kehilangan senyawa pigmen kulit (3).

Senyawa yang digunakan dalam pencegahan hiperpigmentasi sering bertindak sebagai inhibitor tirosinase kompetitif dan non-kompetitif, yang pada gilirannya dianggap menghambat sintesis melanin. Di antara agen pencerah kulit, hidroksianisol, arbutin, asam salisilat, asam dioat, asam kojic dan hidrokuinon adalah senyawa yang paling banyak digunakan dalam kosmetik pencerah kulit di dunia. Namun, beberapa kasus telah dilaporkan tentang efek mutagenik, karsinogenik, dan merugikan dari beberapa senyawa ini, yang memperburuk kondisi kulit dan bahkan dapat membahayakan kesehatan kulit (3).

Penggunaan hidrokuinon telah terbukti menyebabkan beberapa efek samping seperti iritasi kulit dan dermatitis pada orang berkulit gelap, yang jauh lebih mungkin menyebabkan kanker. Akibatnya, penggunaan kosmetik yang mengandung hidrokuinon telah dilarang di Uni Eropa dan dikontrol ketat oleh Food and Drug Administration (FDA) di Amerika Serikat. Agen topikal lainnya, seperti kortikosteroid, telah terbukti kurang efektif sebagai pencerah kulit dan dapat menyebabkan efek samping lokal dan sistemik setelah penggunaan jangka panjang.(3) Selain itu, BPOM juga telah melarang penggunaan merkuri sebagai bahan pemutih pada produk kosmetik karena bersifat racun bagi melanosit (4).

Penelitian tentang senyawa alami dengan aktivitas penghambatan tirosinase telah banyak dilaporkan, termasuk ekstrak metanol *Instia palembanica* dengan inhibitor tirosinase IC_{50} sebesar 10,4 $\mu\text{g/ml}$.(5); Senyawa artoindocyanine F yang berasal dari *Artocarpus heterophyllus* menunjukkan aktivitas penghambatan tirosinase dengan IC_{50} sebesar 1,75 $\mu\text{g/ml}$. (6); Senyawa glabren dan Isoliquiritigenin yang diisolasi dari akar *Glycyrrhiza glabra* memiliki aktivitas penghambatan tirosinase dengan IC_{50} sebesar 3,5 dan 8,1 μM (7), fraksi n – heksana dari tanaman kayu bawang (*Protium javanicum*) mampu menghambat kerja reaksi difenolase pada enzim tirosinase dengan IC_{50} sebesar 114,2 $\mu\text{g/ml}$ dan fraksi etil asetat mampu dalam menghambat reaksi monofenolase enzim tirosinase dengan IC_{50} 834 $\mu\text{g/ml}$ (8). Chang et al (2005) melakukan isolasi senyawa dengan aktivitas penghambatan tirosinase dari kedelai koji yang difermentasi oleh *Aspergillus*

oryzae BCRC 32288. Urutan aktivitas penghambatan tirosinase dari atas ke bawah adalah 6,7,4 trihidroksiisoflavin, daidzein genistein dan gliitein. Hal ini dipengaruhi oleh adanya gugus hidroksil pada posisi C6 dan C7 dalam struktur isoflavin yang berpengaruh besar terhadap aktivitas penghambatan tirosinase.

Dalam upaya pencarian tanaman bahan alam yang diharapkan dapat berpotensi sebagai penghambat enzim tirosinase, kulit batang asam kandis yang merupakan koleksi dari laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi, Universitas Andalas telah dilaporkan mengandung senyawa – senyawa xanthon. Senyawa xanthon yang berhasil diisolasi dari kulit batang *Garcinia cowa* Roxb. antara lain: cowanin, cowanol, cowaxanthon, 1, 3, 6 – trihydroxy – 7 – metoxy – 8 - (3,7-dimethyl - 2, 6 - otadienyl) xanthone, rubraxanthon, β - mangostin, 7-O-methylgarcinone E, dan memiliki berbagai aktivitas seperti antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antipiretik. Namun, sampai saat ini belum pernah dilaporkan aktivitas dari kulit batang *Garcinia cowa* sebagai penghambat enzim tirosinase. Wahyuni et al.(2003 a-b) telah melakukan penapisan aktivitas antikanker dari ekstrak etanol terhadap beberapa spesies *Garcinia*, dari data penapisan tersebut terlihat hasil yang sangat potensial dari tumbuhan *Garcinia Cowa*. Selain itu hasil uji toksisitas secara *in - vivo*, menunjukkan bahwa ekstrak tumbuhan ini tidak berefek toksik terhadap hewan uji (9).

Senyawa tetrapreniltoluquinon merupakan turunan quinon. Dari penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa senyawa tetrapreniltoluquinon menunjukkan penghambatan NO yang kuat dalam efeknya sebagai antiinflamasi (10), memiliki khasiat sebagai penghambat kanker paru-paru sel kecil (small cell lung cancer) H-460 dengan IC_{50} 16,3 μ M, sedangkan pada sel kanker payudara MCF- 7 dan sel kanker prostat DU-145 didapatkan IC_{50} nya > 100 μ M dengan menginduksi penghentian siklus sel pada fase G1. Tetrapreniltoluquinon mengandung gugus prenil yang dapat mempengaruhi aktivitas senyawa dalam menghambat kanker. Dari penelitian lain diketahui juga bahwasanya kulit batang asam kandis memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dari ekstrak n-heksana, diklorometana, dan metanol dengan nilai inhibisi masing – masing 59,65%,86,96%, dan 97,13% (11).

Berdasarkan stuktur yang dimiliki, tetrapreniltoluquinon mengandung inti kuinon yang secara struktural memiliki kemiripan dengan struktur asam kojat, sehingga diharapkan senyawa tetrapreniltoluquinon memiliki aktivitas yang sama dengan asam kojat dalam menghambat enzim tirosinase.

Dari latar belakang tersebut diharapkan pada penelitian ini didapatkan aktivitas inhibitor dari senyawa tetrapreniltoluquinon (TPTQ) terhadap enzim tirosinase.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana aktivitas inhibitor senyawa Tetrapreniltoluquinon (TPTQ) terhadap aktivitas enzim tirosinase?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui aktivitas inhibitor senyawa Tetrapreniltoluquinon (TPTQ) terhadap aktivitas enzim tirosinase.

1.4. Hipotesis

Senyawa Tetrapreniltoluquinon (TPTQ) memiliki aktivitas inhibitor terhadap enzim tirosinase.

