

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penuaan kulit (*skin aging*) menjadi salah satu permasalahan dermatologi yang mendapat perhatian luas saat ini. Penuaan kulit merupakan proses biologis yang ditandai dengan penurunan struktur dan fungsi kulit secara bertahap seiring bertambahnya usia (Hachmo *et al.*, 2021). Menurut laporan *World Health Organization* 2023, proporsi penduduk berusia ≥ 60 tahun diperkirakan akan meningkat hampir dua kali lipat dari sekitar 12% menjadi 22% pada tahun 2050, yang berarti jumlah individu berisiko mengalami perubahan fisiologis kulit meningkat secara signifikan (WHO, 2023). Sejalan dengan hal tersebut, *MarkPlus Inc* bekerjasama dengan *ZAP Clinic*, melakukan survei *online* khusus kepada wanita Indonesia pada bulan Oktober hingga Desember 2023, yang menjangkau kurang lebih 9.000 responden berusia 15-65 tahun. Hasil survei menyatakan bahwa 95% wanita merasa ada permasalahan pada kulit wajahnya. Terdapat sebanyak 54% kulit wajah kusam, kerutan atau garis halus sebanyak 32%, beruntusan sebanyak 27%, warna kulit tidak merata sebanyak 40%, kulit sensitif sebanyak 22% dan kulit kering sebanyak 19% (Adolph, 2024). Penuaan kulit tidak hanya berdampak pada penurunan fungsi fisiologis seperti penurunan elastisitas, hidrasi, dan kemampuan regenerasi tetapi juga menurunkan kualitas hidup dan menjadi beban ekonomi yang besar. Paparan sinar ultraviolet (UV), polusi udara, stres oksidatif, dan gaya hidup yang buruk diketahui mempercepat proses penuaan kulit melalui mekanisme peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang menstimulasi inflamasi kronis serta degradasi matriks dermis (Calvo *et al.*, 2024).

Gangguan pigmentasi kulit seperti melasma dan *Post Inflammatory Hyperpigmentation* (PIH) juga meningkat secara global dan menjadi salah satu tanda utama penuaan ekstrinsik. Studi klinis menunjukkan bahwa prevalensi melasma berkisar antara 1-50% tergantung populasi, dengan angka tertinggi pada individu dengan tipe kulit III-V Fitzpatrick dan paparan UV tertinggi, seperti di negara tropis (Majid & Aleem, 2022; Espo'sito *et al.*, 2022). Kondisi PIH juga dilaporkan meluas dan menyebabkan gangguan psikososial karena sifatnya yang kronis dan sulit ditangani (Kashetsky *et al.*, 2024). Kedua kondisi ini dipicu oleh

stres oksidatif yang meningkatkan aktivitas enzim tirosinase, sehingga menginduksi akumulasi melanin dan hiperpigmentasi kulit.

Berbagai inovasi telah dilakukan dalam upaya mencegah dan memperbaiki tanda-tanda penuaan, mulai dari penggunaan bahan *photoprotector*, obat topikal yang mengandung asam retinoid atau hidroquinon, hingga terapi *filler*, botox, terapi hormon, *stem cell*, *radiofrequency*, *microneedling*, dan terapi laser (Ganceviciene *et al.*, 2012). Meskipun bahan-bahan sintetis seperti hidroquinon, retinoid, kojic acid, efektif dan masih digunakan, namun bahan-bahan sintetis memiliki keterbatasan keamanan dan efektivitas jangka panjang. Sebagian besar bahan kosmetik sintetis dinilai aman berdasarkan uji iritasi, uji patch, dan uji sitotoksitas dasar (Barthe *et al.*, 2021; SCCS, 2023). Tidak banyak yang diujikan untuk efek kronis seperti efek akumulasi metabolit dalam kulit, perubahan mikrobiota kulit jangka panjang, potensi reaksi alergi kumulatif, dan efek terhadap *barrier* kulit pada pemakaian terus-menerus (Yuk *et al.*, 2023). Menghadapi permasalahan tersebut, pencarian bahan alami yang memiliki profil toksisitas lebih rendah (biokompatibel) dan sustainable menjadi sangat penting sebagai alternatif yang lebih aman untuk pemakaian harian jangka panjang.

Di Indonesia, tanaman Zingiberaceae atau yang lebih dikenal sebagai “temu-temuan” secara empiris telah digunakan sebagai bahan obat tradisional maupun kosmetik (Andesmora *et al.*, 2022). Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi minyak atsiri dari berbagai jenis spesies Zingiberaceae terkait kandungan kimia, aktivitas antioksidan, serta penghambatan terhadap enzim-enzim penuaan kulit. Zhang *et al.*, (2020) melaporkan bahwa minyak atsiri dari *Kaempferia galangan* dan *Alpinia galanga*, menunjukkan aktivitas antioksidan dengan kemampuan sedang hingga kuat. Penelitian lain melaporkan, senyawa α -curcumene, α -zingiberene, β -bisabolene, β -sesquiphellandrene pada *Zingiber officinale* Amarum dan *Zingiber officinale* Rubrum memiliki kemampuan yang sangat baik dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase secara *in-silico* (Badrunanto *et al.*, 2023).

Penemuan senyawa bioaktif dari bahan alam umumnya dilakukan melalui pendekatan konvensional seperti, *bioassay-guided isolation*, *higt-throughput*

screening, dan isolasi senyawa aktif. Namun pendekatan tersebut memiliki keterbatasan, seperti membutuhkan waktu dan biaya yang besar, proses yang berulang, serta kecenderungan menghasilkan penemuan kembali (*re-discovery*) senyawa yang sudah diketahui (Mohanty *et al.*, 2022). Selain itu, metode ini cenderung mengabaikan kemungkinan adanya interaksi sinergis antar metabolit yang dapat mempengaruhi aktivitas biologis secara keseluruhan (Wang *et al.*, 2023). Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, pendekatan metabolomik mulai banyak digunakan dalam studi bahan alam. Pendekatan metabolomik memberikan peluang untuk mengevaluasi keseluruhan metabolit dalam suatu ekstrak atau minyak atsiri tanpa perlu isolasi satu per satu, sehingga sangat berguna dalam memetakan senyawa bioaktif yang berkontribusi terhadap aktivitas biologis tertentu (Salem *et al.*, 2020; García-Pérez *et al.*, 2023).

Kombinasi metabolomik dengan analisis kemometrik menjadi alternatif yang lebih efisien dan informatif, dengan mengintegrasikan analisis kimia dan data aktivitas biologis menggunakan metode statistik multivariat seperti *Orthogonal Partial Least Square Discriminant Analysis* (OPLS-DA). Dengan demikian, pendekatan ini memungkinkan identifikasi cepat terhadap senyawa-senyawa bioaktif yang bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis, termasuk aktivitas antipenuaan (Li *et al.*, 2024). Selain itu, pendekatan *in silico* (*molecular docking*) juga dapat diterapkan dalam mengevaluasi potensi senyawa yang diduga bertanggung jawab terhadap suatu aktivitas biologis tertentu. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi kekuatan dan sifat dari interaksi molekuler tersebut berdasarkan skor afinitas ikatan (*binding affinity*) dan energi bebas pengikatan (*binding free energi*) (Muhammed & Aki-Yalcin, 2022).

Penggunaan teknik metabolomik dan *molecular docking* terhadap Zingiberaceae telah dilakukan oleh beberapa peneliti. Tunnisa *et al.*, (2022) telah mengidentifikasi senyawa volatil yang diduga memiliki aktivitas inhibitor α -glukosidase dan antioksidan dari 12 ekstrak spesies Zingiberaceae melalui studi volatilomik menggunakan SPME-GC/MS kombinasi OPLS, kemudian mengkonfirmasi potensi senyawa yang diduga memiliki aktivitas inhibitor α -glukosidase secara *molecular docking*. Penelitian lain, Sandrasari *et al.*, (2023) melakukan pendekatan metabolomik pada ekstrak dan fraksi jahe merah (*Zingiber*

officinale Roscoe var. Rubrum) berbasis UHPLC kombinasi OPLS untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif yang diduga sebagai antioksidan. Namun pendekatan metabolomik untuk mengeksplorasi secara komprehensif senyawa kimia minyak atsiri Zingiberaceae yang bertanggungjawab terhadap aktivitas anti-penuaan, masih terbatas.

Oleh karena itu, penelitian ini melakukan studi metabolomik 16 jenis minyak atsiri rimpang Zingiberaceae terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase. Aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase dievaluasi secara *in vitro*, kemudian menganalisis senyawa kimia minyak atsiri menggunakan teknik spektroskopi FTIR dan GC-MS. Selanjutnya identifikasi senyawa kimia yang diduga bertanggungjawab terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase menggunakan kemometrik multivariat *supervised* yaitu *Orthogonal Partial Least Square Discriminant Analysis* (OPLS-DA). Senyawa kimia yang diduga bertanggungjawab tersebut dilanjutkan dengan mengkonfirmasi aktivitasnya melalui pendekatan *in-silico* (*molecular docking*). Teknik *molecular docking* digunakan untuk melihat energi affinitas interaksi antara senyawa dugaan (ligan) dengan enzim target (reseptor) terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase, sehingga memungkinkan identifikasi senyawa yang memiliki potensi sebagai antioksidan dan anti-tirosinase terbaik.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase dari minyak atsiri rimpang Zingiberaceae sebagai anti-penuaan?
2. Apa senyawa yang diduga bertanggungjawab terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase dari minyak atsiri rimpang Zingiberaceae sebagai anti-penuaan?
3. Bagaimana nilai skor *docking* senyawa yang diduga bertanggungjawab terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase sebagai anti-penuaan?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase dari minyak atsiri rimpang Zingiberaceae sebagai anti-penuaan.

2. Untuk menentukan senyawa yang diduga bertanggungjawab terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase dari minyak atsiri rimpang Zingiberaceae sebagai anti-penuaan.
3. Untuk mengetahui nilai skor *docking* senyawa yang diduga bertanggungjawab terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase sebagai anti-penuaan.

D. Hipotesa Penelitian

H₀ : Pendekatan metabolomik berbasis FTIR dan GC-MS kombinasi kemometrik mampu mengidentifikasi senyawa dari minyak atsiri rimpang Zingiberaceae yang bertanggungjawab terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase sebagai kandidat agen anti-penuaan.

H₁ : Pendekatan metabolomik berbasis FTIR dan GC-MS kombinasi kemometrik tidak mampu mengidentifikasi senyawa dari minyak atsiri rimpang Zingiberaceae yang bertanggungjawab terhadap aktivitas antioksidan dan anti-tirosinase sebagai kandidat agen anti-penuaan.

E. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk :

1. Peneliti
Sebagai menambah pengetahuan mengenai pendekatan studi metabolomik metabolit kimia minyak atsiri rimpang Zingiberaceae serta potensinya sebagai anti-penuaan alami.
2. Mahasiswa
Sebagai bentuk pengembangan dalam ilmu pengetahuan dan tambahan wawasan di bidang ilmu biologi farmasi, farmakognosi dan fitokimia mengenai minyak atsiri rimpang Zingiberaceae.
3. Masyarakat
Sebagai sumber informasi terkait aktivitas anti-penuaan dari minyak atsiri rimpang Zingiberaceae yang tumbuh di Sumatera Barat.