

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Enzim tirosinase berperan penting dalam sintesis melanin. Enzim ini mengkatalisis dua reaksi utama dalam biosintesis melanin, yaitu hidroksilasi *L-tirosine* menjadi *L 3,4 dihydroxyphenylalanine* (L-DOPA) dan oksidasi L-DOPA menjadi DOPAquinone. Senyawa DOPAquinone mempunyai kereaktifan yang sangat tinggi sehingga dapat mengalami polimerisasi secara spontan membentuk dopakrom yang kemudian menjadi melanin. Salah satu cara menghambat pembentukan melanin adalah dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase.<sup>1</sup>

Melanin diproduksi oleh melanosit, yang selama proses perkembangan embriogenik bermigrasi dan menetap di lapisan basal epidermis. Melanosit memiliki organel yang disebut melanosom sebagai organel pembentuk pigmen melanin. Pigmen melanin akan dilepaskan oleh dendrit melanosit ke keratinosit yang ada disekitarnya untuk kemudian memberikan warna pada kulit. Bertambahnya melanin di kulit menyebabkan satu keadaan yang disebut sebagai hiperpigmentasi atau hipermelanosis.<sup>1</sup>

Kelainan kulit hiperpigmentasi yang sering dijumpai antara lain melasma, efelid, dan hiperpigmentasi paska inflamasi.<sup>1,2</sup> Kelainan ini dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien seperti menurunnya fungsi sosial, produktivitas serta hilangnya rasa percaya diri, sehingga perlu penanganan yang sebaik-baiknya.<sup>2</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Pudasaini dkk. (Nepal, 2021) rata-rata *Dermatologi Quality Life Index* (DLQI) pada 193 orang pasien melasma yang

berobat ke Poliklinik Dermatologi dan Venereologi Gandaki *Medical College*, Pokhara, Nepal adalah 10,9.<sup>3</sup> Praharsini dkk. (Indonesia,2017) melaporkan dari 46 orang pasien melasma yang berobat ke Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RSUP Sanglah Denpasar didapatkan rata-rata skor DLQI adalah 12,93.<sup>4</sup> Kedua penelitian tersebut menunjukkan nilai DLQI memiliki pengaruh sangat besar terhadap kehidupan pasien.

Di India, kelainan pigmen merupakan penyakit nomor tiga terbanyak setelah eksema dan infeksi jamur.<sup>5</sup> Penelitian oleh Adil dkk. (India, 2017) menunjukkan 10,42% dari 68.345 pasien mengeluhkan kelainan pigmentasi. Melasma dan hiperpigmentasi paskainflamasi adalah penyakit yang terbanyak, masing-masing 33,63% dan 12,52%.<sup>6</sup> Penelitian retrospektif oleh Asditya dkk. (Surabaya, 2017) mendapatkan insiden melasma di RS dr. Soetomo Surabaya periode 2012-2014 sebanyak 5%.<sup>7</sup> Dilaporkan kelainan hiperpigmentasi yang sering terjadi di RS. Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2012-2015 adalah melasma (0,8%)<sup>8</sup>, sementara pada tahun 2016-2018 Yenny (Padang, 2020) mendapatkan insiden melasma sebanyak 60 pasien atau 0.10 % dari total 560 pasien baru di poliklinik kulit dan kelamin.<sup>9</sup>

Pengobatan hiperpigmentasi dapat menggunakan *depigmenting agent*, yaitu bahan yang dapat menghambat tahap-tahap dalam pigmentasi kulit. Salah satunya adalah penghambatan ekspresi gen enzim tirosinase pada proses transkripsi mRNA (*messenger ribonucleic acid*). Penurunan ekspresi gen melalui penghambatan 3 jalur sinyal sinyal *Cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP), *Wingless-type* (Wnt) dan *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), selanjutnya akan mempengaruhi pembentukan melanin. Berbagai inhibitor enzim tirosinase

telah banyak diteliti dan digunakan sebagai *depigmenting agent*, seperti hidrokuinon, arbutin, aloesin, asam kojik, asam azaleat, asam askorbat dan *ellagic acid*, asam retinoat. Bahan-bahan tersebut memiliki efek samping terutama jika digunakan dalam jangka waktu yang lama, dan sering terjadi relaps bila terapi dihentikan.<sup>2</sup>

Saat ini telah dikembangkan senyawa aktif dalam tanaman yang dapat menghambat aktivitas enzim tirosinase yang digunakan dalam sediaan *skin whitening*, seperti ekstrak licorice, mulberi, teh hijau, dan lain-lain. Ada lima kelas utama untuk senyawa fitokimia yang berkhasiat sebagai inhibitor enzim tirosinase, diantaranya polifenol, derivat benzaldehid dan benzoat, steroid dan lipid. Flavonoid, kuersetin, dan *p-Coumaric acid* juga merupakan senyawa fitokimia yang berperan sebagai inhibitor enzim tirosinase.<sup>10</sup>

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati terbesar di dunia. Terdapat 90.000 jenis tumbuhan yang tumbuh di Indonesia. Keanekaragaman hayati tersebut tentunya dimanfaatkan masyarakat Indonesia untuk berbagai macam tujuan misalnya untuk pemenuhan pangan, tanaman obat, adat, dan ornament. Salah satu tumbuhan yang dapat dibudidayakan sebagai tanaman hias dan tanaman obat sekaligus adalah bunga telang (*Clitoria ternatea L.*)<sup>11</sup> *Clitoria ternatea* semakin populer di Indonesia karena memberikan banyak manfaat kesehatan. *Clitoria ternatea* segar ataupun kering, kini relatif semakin ramai diperjualbelikan dan semakin banyak pula masyarakat yang menanam tanaman *C. ternatea* di pekarangan rumah. Bagian kelopak bunga *C. ternatea* dilaporkan bermanfaat sebagai antioksidan, antidiabetes, antiinflamasi,<sup>12</sup> antiobesitas,<sup>13</sup> antikanker,<sup>14</sup> dan antibiotik.<sup>15</sup> Rentang

manfaat yang luas menjadikan *C. ternatea* sebagai salah satu bahan potensial baik untuk pangan fungsional maupun nutrasetikal, namun masih diperlukan serangkaian penelitian hingga ke tahap uji klinis.<sup>16</sup>

Berbagai komponen bioaktif ditemukan pada *C. ternatea* yaitu flavonol glikosida, antosianin, flavon, asam fenolat, senyawa-senyawa terpenoid dan alkaloid, serta senyawa-senyawa peptida siklik atau siklotida.<sup>16</sup> Cahyaningsih dkk. (Denpasar, 2019) melaporkan bahwa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol *C. ternatea* adalah flavonoid, saponin, terpenoid dan tanin. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa aktivitas antioksidan *C. ternatea* digolongkan kategori kuat dengan nilai *Inhibition Concentration* 50% ( $IC_{50}$ ) sebesar 87,86 ppm.<sup>17</sup>

Penelitian lainnya oleh Sumartini dkk. (Bandung, 2020) terhadap kandungan *C. ternatea* didapatkan bahwa *C. ternatea* mengandung flavonoid yang terdiri atas 3 kelompok utama yaitu antosianin, flavonol dan flavon.<sup>18</sup> Flavonol dijumpai dalam bentuk glikon, yaitu flavonol glikosida. Flavonol glikosida merupakan flavonoid yang paling banyak dijumpai pada *C. ternatea*, dan yang paling utama adalah *kaempferol 3-glikosida* yang kandungannya sekitar 87% total flavonol glikosida.<sup>19</sup> Satu gram ekstrak kering *C. ternatea* mengandung flavonoid rata-rata dalam 11,2 mg ekuivalen katekin.<sup>13</sup> Singh dkk (India, 2018) melaporkan bahwa flavonoid 25,8 gram setara kuersetin per gram ekstrak.<sup>20</sup> Sementara penelitian oleh Jaafar (Malaysia, 2020) *Clitoria ternatea* mengandung ekstrak flavonoid 187,05 gram setara kuersetin per gram ekstrak.<sup>21</sup>

Senyawa flavonoid memiliki aktivitas inhibitor tirosinase dan pengikat Cu, di mana gugus hidroksil pada cincin A dan B yang menghambat kerja enzim

tirosinase. Selain itu, tanaman yang mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat juga memiliki aktivitas antitirosinase yang kuat.<sup>22</sup> Beberapa tanaman yang telah dilakukan uji aktivitas inhibitor tirosinase, antara lain kulit batang pohon nangka, buah malaka, dan buah belimbing wuluh.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Haixia Lu (China, 2019) melaporkan bahwa ekstrak flavonoid dari daun *Dendrobium officinale* mampu menghambat aktivitas tirosinase yang diukur secara spektrofotometri.<sup>24</sup>

Efektivitas bahan alam terhadap proses melanogenesis dapat dinilai dengan mengukur aktivitas enzim tirosinase. Uji aktivitas enzim tirosinase dalam proses melanogenesis dapat dilakukan menggunakan sumber yang menghasilkan enzim tirosinase, salah satunya adalah kultur sel. Kultur sel yang sering digunakan adalah *cell line mouse melanoma* B16 karena memiliki mekanisme dan morfologik melanogenik yang paling mirip dengan melanosit normal manusia serta mudah dikultur secara *in vitro*.<sup>25-27</sup> Hamid dkk (Malaysia, 2012) menggunakan *cell line mouse melanoma* B16 dalam menilai efikasi melanogenik ekstrak daun manggis dengan mengukur ekspresi gen enzim tirosinase.<sup>28</sup> Penelitian lainnya oleh Oktaviana (Padang, 2020) juga mengukur ekspresi gen enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma* B16F10 setelah pemberian katekin gambir (*Uncaria gambir roxb.*).<sup>29</sup>

Berbagai penelitian telah dilakukan dalam menilai aktivitas *C. ternatea* sebagai antioksidan, namun hingga saat ini penulis belum menemukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak *C. ternatea* terhadap ekspresi enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma* B16F10. Penelitian ini akan dilakukan

dengan menilai pengaruh pemberian ekstrak *C. ternatea* terhadap ekspresi enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma B16F10*.

## 1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak *C. ternatea* terhadap ekspresi gen enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma B16F10*?

## 1.3 Tujuan penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *C. ternatea* terhadap ekspresi gen enzim tirosinase pada *cell line mouse melanoma B16F10*.

## 1.4 Manfaat penelitian

### 1.4.1. Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang peranan ekstrak *C. ternatea* dalam menghambat ekspresi gen enzim tirosinase.
2. Apabila terbukti ekstrak *C. ternatea* memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen enzim tirosinase maka hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk sebagai penelitian lanjutan secara *in vivo* dan intervensi (uji klinis).

### 1.4.2. Manfaat untuk praktisi kesehatan

Apabila terbukti ekstrak *C. ternatea* memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen enzim tirosinase, penelitian ini dapat memberikan informasi bahwa ekstrak *C. ternatea* memiliki potensi sebagai salah satu modalitas terapi pigmentasi kulit, namun hal ini masih membutuhkan penelitian lanjutan.