

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang memiliki paparan sinar matahari pada level tertinggi. Radiasi sinar matahari terdiri atas sinar inframerah (>760 nm), sinar tampak (400-760 nm), dan sinar ultraviolet yang terdiri atas UV A (320-400nm), UV B (290-320 nm) dan UV C (200-290nm). Sinar matahari yang mempunyai dampak negatif pada kerusakan kulit adalah sinar UV A dan UV B (Noviardi et al., 2019). Paparan sinar ultraviolet yang berlebihan dapat menyebabkan eritema, pigmentasi kulit dan penuaan dini. Reaksi eritema pada kulit timbul akibat radiasi sinar UV B pada panjang gelombang (290-320nm), sedangkan radiasi UV A pada panjang gelombang (320-400nm) dapat mengakibatkan terjadinya penuaan dini dan pigmentasi (Yanti Eff et al., 2018).

Hiperpigmentasi adalah ketidakseimbangan pigmentasi kulit yang disebabkan oleh peningkatan produksi melanin dan distribusi melanin yang tidak merata, dalam hal ini dapat menyebabkan penggelapan kulit dan flek hitam di area tertentu. Salah satu pencegahan hiperpigmentasi adalah dengan menghambat pembentukan melanin dengan cara melakukan penghambatan aktivitas tirosinase (Arini et al., 2018).

Melanin merupakan pigmen yang disintesis di kulit yang berperan dalam pigmentasi adaptif pada manusia yang melindungi kulit dari sinar matahari yang mengandung paparan radiasi UV yang berefek karsinogenik. Produksi melanin yang berlebihan dapat menyebabkan hiperpigmentasi termasuk bintik-bintik, melisma dan lentiginositas, yang merupakan kelainan dermatologis, yang paling umum. Salah satu faktor penyebab berlebihannya produksi melanin adalah radiasi UV, sehingga memerlukan tabir surya yang mengandung *Sun Protection Factor* (SPF) yang dapat melindungi kulit dari pengaruh buruk sinar UV. Studi menunjukkan, penggunaan tabir surya secara epidemiologi mempengaruhi kejadian malignan melanoma (MM) akibat paparan sinar matahari (Yanti Eff et al., 2018).

Tirosinase adalah enzim yang berperan dalam pembentukan pigmen kulit dengan proses melanogenesis. Dalam proses melanogenesis tirosinase berperan sebagai katalis pada dua reaksi yang berbeda yaitu hidroksilasi tirosin menjadi dihidroksi-fenilalanin (L-DOPA) dan oksidasi L-DOPA menjadi DOPA kuinon. Tirosinase pada jaringan kulit diaktifasi oleh radiasi sinar UV matahari sehingga dapat mempercepat proses produksi melanin. Reaksi pencoklatan oleh tirosinase dapat dihambat dengan penghambat reaksi enzimatik berupa ion atau molekul yang disebut inhibitor tirosinase (Sagala et al., 2019).

Beberapa inhibitor tirosinase diantaranya adalah arbutin, asam kojat, merkuri, dan hidroquinon (Sholikha et al., 2020). Bahan-bahan ini pada umumnya yaitu bahan kosmetik untuk menghambat pigmentasi. Asam kojat merupakan hasil

metabolit jamur yang bersifat hidrofilik, yang bertindak sebagai *chelator* yang baik untuk logam transisi seperti  $\text{Cu}^{2+}$  dan  $\text{Fe}^{3+}$ . Asam kojat juga merupakan inhibitor kompetitif dalam reaksi monofenolase dan inhibitor campuran pada reaksi difenolase (Kurniasari et al., 2018). Asam kojat juga digunakan sebagai bahan untuk mengatasi gangguan hiperpigmentasi. Pada sediaan krim konsentrasi maksimum asam kojat yang digunakan adalah 2% (Nisa et al., 2013). Karena penggunaan asam kojat secara berlebih dapat menyebabkan alergi pada kulit manusia. Uji penghambat aktivitas enzim tirosinase menggunakan asam kojat sebagai kontrol positif sangat disarankan sebagai pembanding kekuatan penghambatan tirosinase baik dengan bahan baru yang ditemukan ataupun dengan kekuatan penambahan bahan lain. Asam kojat juga memiliki efek inhibisi serta kestabilan yang tinggi dibandingkan dengan bahan lainnya (Kurniasari et al., 2018).

Salah satu pencerah kulit yang termasuk inhibitor tirosinase merupakan arbutin. Arbutin atau 2-Hydroxymethyl-6-(4-hydroxyphenoxy) oxane-3,4,5-triol sudah lama digunakan sebagai bahan pemutih dalam produk kosmetik sebagai bahan pencerah, biasanya dikombinasikan dengan berbagai macam bahan lain dan dapat ditemukan dalam berbagai formula yaitu krim atau serum (Retno et al., 2015). Arbutin merupakan bentuk terglisosilasi dari hidrokuinon (Bashirah & Putriana, 2019). Hidrokuinon merupakan senyawa antioksidan yang sering digunakan dalam bidang farmasi dalam bentuk kosmetik, yang memiliki efek samping berlebih seperti kanker, hidrokuinon dalam kosmetik hanya diperbolehkan dalam kadar maksimal yaitu 0.02% (BPOM RI, 2011).

Berdasarkan PERMENKES RI No.445/MENKES/PER/V/1998 Indonesia melarang penggunaan merkuri dalam sediaan kosmetik, namun penggunaan krim yang mengandung merkuri ini masih terus digunakan. Merkuri merupakan logam berat berbahaya, yang dalam konsentrasi kecil pun dapat bersifat racun. Dampak negatif dalam pemakaian merkuri yaitu mulai dari perbuahan warna kulit yang menyebabkan bitnik-bintik hitam pada kulit, alergi, iritasi kulit sedangkan pemakaian dengan dosis yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan otak permanen, ginjal dan gangguan kembang janin bahkan paparan jangka pendek dalam dosis yang tinggi juga dapat menyebabkan muntah-muntah, diare dan kerusakan paru paru serta merupakan zat karsinogenik (dapat menyebabkan kanker) pada manusia (BPOM RI, 2007). Hidrokuinon dan merkuri bersifat karsinogenik yang dapat menimbulkan efek toksik dan dapat membahayakan ginjal dan kulit. Oleh karena itu, pencarian alternatif bahan yang aman bagi kesehatan manusia perlu dilakukan, salah satunya dengan mencari bahan aktif yang terdapat di alam (Sholikha et al., 2020).

*Phaleria macrocarpa* yang biasa dikenal dengan nama mahkota dewa merupakan tanaman obat yang berasal dari Papua dan telah banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia dan Malaysia. Tanaman ini digunakan untuk mengobati penyakit diabetes, alergi, liver, vascular, kanker, gagal ginjal, stoke dan hipertensi. Bagian tanaman yang bisa digunakan yaitu batang, daun dan buahnya. Daun

mahkota dewa mengandung flavonoid, polyphenol, saponin, tannin dan steroid yang memiliki anti mikroba. Ekstrak daun mahkota dewa juga memiliki aktivitas antioksidan, penghambatan tirosinase dan efek analgetik (Lestari, 2018). Bagian lain dari tanaman ini juga mengandung kaemferol 3-*O*- $\beta$ -D-glukopiranosida, asam dodekanoik, asam palmitat, etil stearat, icarisida C, asam galat, derivate 29-*norcucurbitacin*, lignan (Hendra, 2012). Buah mahkota dewa juga mengandung senyawa utama yaitu turunan benzofenon turunan ini mempunyai efek perlindungan terhadap bahaya yang ditimbulkan oleh sinar UV. Senyawa turunan benzofenon yang terdapat dalam buah mahkota dewa yaitu senyawa mahkosida A, mangiferin dan 6,4-hidroksi-4-metoksibenzofenon-2-*o*- $\beta$ -d-glukopiranosida. Senyawa ini mempunyai kemampuan sebagai tabir surya merupakan senyawa yang banyak terdapat pada tumbuhan terkonjugasi sehingga mampu menyerap sinar UV (Yanti Eff et al., 2018).

Gel merupakan suatu bentuk sediaan topikal yang dapat dioleskan dengan benar dan memiliki stabilitas yang sangat baik dibandingkan krim dan salep. Gel dapat memberikan pelepasan yang terkontrol dibandingkan dengan formulasi semipadat lainnya. Studi in-vitro menunjukkan mangiferin memiliki aktivitas sebagai sunscreen dengan nilai SPF sebesar 15,83 dan sediaan gel mangiferin pada konsentrasi 1.25%, 2,5%, 5% memiliki aktivitas sebagai sunscreen dengan nilai SPF berturut-turut yaitu 1.2, 38.6 dan 88.53 (Yanti Eff et al., 2019). Penelitian ini dilakukan untuk menilai aktivitas penghambat tirosinase secara in vitro dari senyawa mangiferin yang diformulasikan dalam bentuk gel.

Prinsip kerja dari metode in vitro uji aktivitas penghambat tirosinase adalah berdasarkan pada adanya produk dopakrom yang merupakan hasil oksidasi L-DOPA oleh enzim tirosinase. Senyawa pemutih kulit akan berkompetisi dengan L-DOPA tersebut untuk berikatan dengan enzim tirosinase. Kompetisi tersebut akan mengurangi jumlah produk dopakrom yang akan dihasilkan sehingga aktivitas penghambatan senyawa pemutih dapat dihitung . Penelitian ini dilakukan untuk menilai aktivitas penghambatan enzim tirosinase oleh mangiferin hasil isolasi buah mahkota dewa. Mangiferin diformulasikan dalam bentuk sediaan gel.

## 1.2. Permasalahan Penelitian

1. Apakah mangiferin dan sediaan gel mangiferin hasil isolasi dari buah mahkota dewa (*Phaleria Marcocarpa*) memiliki aktivitas penghambat enzim tirosinase?
2. Berapakah konsentrasi mangiferin dan sediaan gel isolat mangiferin yang efektif dalam menghambat enzim tirosinase?

## 1.3. Hipotesis

Isolat mangiferin dan sediaan gel isolat mangiferin hasil isolasi dari buah mahkota dewa memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim tirosinase

#### **1.4. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui aktivitas isolat mangiferin dan gel mangiferin hasil isolasi dari buah mahkota dewa (*Phaleria Marcocarpa*) sebagai penghambat enzim tirosinase.
2. Untuk mengetahui berapakah konsentrasi mangiferin dan sediaan gel mangiferin yang efektif dalam menghambat enzim tirosinase.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan data ilmiah mengenai penggunaan mangiferin sebagai penghambat enzim tirosinase.
2. Untuk pengembangan produk sediaan farmasi untuk hiperpigmentasi yang efektif dan aman.