

## BAB 2 TINJAUAN TEORITIS

### 2.1 Kajian Pustaka

#### 2.1.1 Anti Penuaan Dini pada Kulit

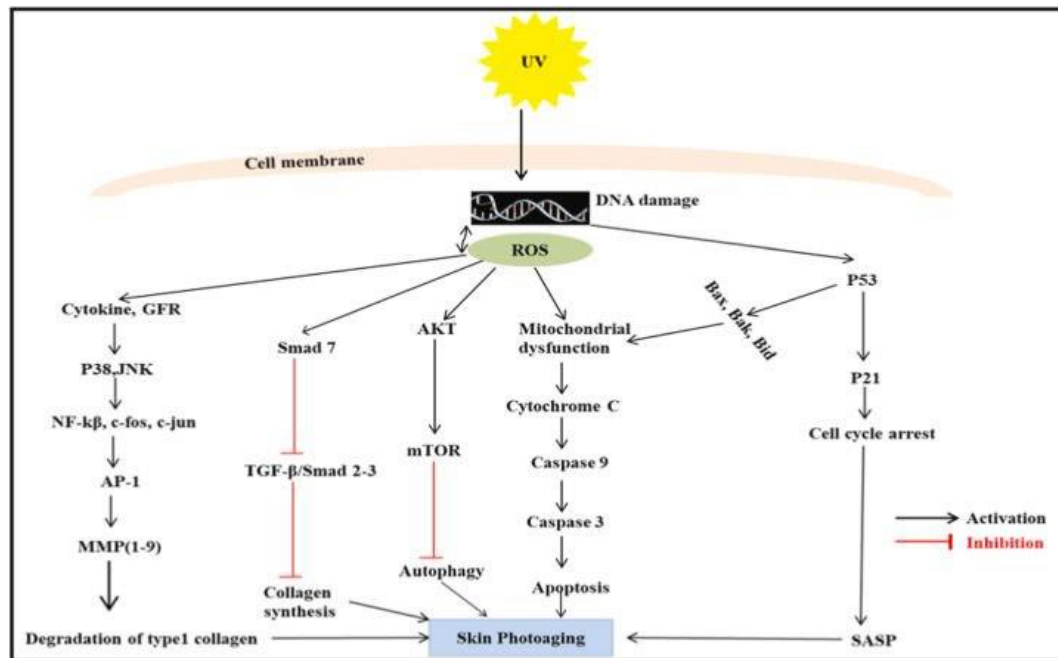
Kulit adalah organ yang menutupi seluruh permukaan luar tubuh yang berfungsi sebagai pelindung terbesar dan utama untuk menutupi seluruh permukaan tubuh sebagai penghalang fisik tingkat pertama, pengaturan suhu, dan perlindungan terhadap sinar ultraviolet (UV), trauma, patogen, mikroorganisme, dan racun. Kulit manusia terdiri dari berbagai jaringan yang bekerja sama untuk membentuk suatu struktur. Kulit manusia terdiri dari tiga kompartemen berbeda, yaitu epidermis, dermis dan hipodermis.

Epidermis memberikan penghalang terhadap invasi patogen dan mengatur jumlah air yang dikeluarkan dari tubuh. Dermis terhubung erat dengan epidermis melalui membran basal; dermis terdiri dari matriks ekstraseluler, yang diproduksi oleh fibroblas. Dermis terdiri dari dua lapisan yang berbeda yaitu lapisan superfisial yang berdekatan dengan epidermis (dermis papiler) dan lapisan yang lebih tebal di bawahnya (dermis retikuler). Lapisan ini mengandung mekanoreseptor, termoreseptor, folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar sebaceous, pembuluh limfatik, saraf dan pembuluh darah. Hipodermis adalah jaringan yang memiliki vaskularisasi baik dan bertekstur longgar yang mengandung saraf dan pembuluh darah yang lebih besar, jaringan ikat dan, jaringan adiposa putih (Hofmann et al., 2023),

Penuaan sel pada kulit terjadi karena dua faktor yaitu secara intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik merupakan proses alami yang terjadi karena bertambahnya usia, dimulai pada dekade ketiga. Proses ini berjalan dalam waktu yang lambat untuk mengubah struktur kulit. Faktor intrinsik ini dapat dipengaruhi oleh gen, ras, hormon, dan jenis kelamin. Faktor ekstrinsik yang terutama dipengaruhi oleh sinar *ultraviolet* (UV) dan disebut dengan *photoaging* (Ahmad & Damayanti, 2018). Sinar UV ini dapat meningkatkan aktivasi MMP-1 sehingga dapat menghilangkan elastisitas kulit dan munculnya flek hitam.

Teori stres oksidatif merupakan salah satu teori yang menjelaskan mengenai proses penuaan dini kulit yang terjadi karena meningkatnya ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) dan menyebabkan meningkatnya ekspresi enzim MMP (*Matrix metalloproteinases*). ROS adalah radikal bebas berupa senyawa oksigen reaktif dan produk sekunder metabolisme aerobik. Ketidakseimbangannya ROS disebabkan oleh meningkatnya produksi ROS, namun tidak diseimbangi dengan adanya antioksidan yang berfungsi untuk menstabilkan radikal bebas. Stres oksidatif karena ROS dapat menimbulkan kerusakan di berbagai komponens seluler dan mengganggu persinyalan antar sel, merangsang apoptosis, dan terlibat pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan penuaan (Yusharyahya, 2021). Insiden radiasi UV merupakan penyebab utama terjadinya stres oksidatif pada kulit dan menimbulkan perbedaan histologis antara area kulit yang terpapar radiasi UV dan tidak terpapar. Seluruh perubahan yang disebabkan oleh radiasi UV pada kulit yang terpapar disebut *photoaging* (penuaan kulit karena sinar UV), sedangkan perubahan dari faktor lain yang berkontribusi terhadap penuaan, seperti metabolisme atau hormonal, disebut penuaan “kronologis” atau “intrinsik”.

Radiasi UV, terutama UV B mengubah DNA dengan merangsang pembentukan dimer timin-timin dan dimer pirimidin-pirimidin dan menghasilkan ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) (Bosch et al., 2015). Paparan sinar UV memicu produksi ROS, yang mengaktifkan jalur  $p38/JNK \rightarrow AP-1 \rightarrow MMP-1$ , menyebabkan degradasi kolagen tipe 1 (Gambar 2.1), yang berujung pada keriput dan hilangnya elastisitas kulit. Selain itu, ROS menghambat jalur  $TGF-\beta/Smad$ , yang seharusnya mendukung sintesis kolagen, sehingga memperparah penuaan kulit. ROS juga memicu disfungsi mitokondria, yang mengaktifkan Caspase 9 & 3, menyebabkan apoptosis sel kulit, serta mengaktifkan P53/P21, yang mempercepat senescence. Semua jalur ini berkontribusi pada *photoaging*, menjadikan MMP-1 sebagai target utama dalam penelitian anti-aging. (Tanveer et al., 2023).



**Gambar 2. 1** Menjelaskan jalur pensinyalan yang bertanggung jawab atas respons UV-A/B dalam sel kulit (Sumber: Tanveer et al., 2023).

MMP-1 merupakan enzim yang memiliki peran dalam degradasi kolagen dengan tujuan melakukan remodeling jaringan ikat. Namun meningkatnya aktivasi AP-1 menyebabkan produksi dan aktivitas MMP-1 meningkat. Dengan meningkatnya aktivitas MMP-1, ikatan kolagen di dalam jaringan ikat ini pecah. Tujuan awal dari MMP-1 untuk memecah yaitu memperbaiki, namun menjadi masalah besar jika jalur persinyalan sintesis kolagen ini tidak teraktivasi karena adanya ROS. Smad7 menghambat aktivitas Smad2 dan Smad3, dua protein tersebut terlibat dalam jalur TGF-beta. Terhambatnya aktivitas Smad2 dan Smad3 menyebabkan Smad7 mengurangi respon sel terhadap sinyal TGF-beta dan sintesis kolagen berkurang (Gambar 2.1). Hal tersebut memengaruhi penyembuhan jaringan sehingga MMP-1 akan terus merusak jaringan dan kulit kehilangan elastisitasnya tanpa ada pembentukan kolagen yang baru (Pandel et al., 2013).

Anti penuaan dini kulit adalah perawatan kulit untuk mendapatkan kulit yang sehat, halus, bebas dari flek hitam, cerah, dan kenyal. Terapi mengenai anti penuaan dini kulit dilakukan langkah demi langkah untuk menghasilkan yang diinginkan, langkah tersebut yang berkesinambungan dan menggabungkan

berbagai metode bio-revitalisasi dan peremajaan kulit, augmentasi, pemulihan setiap lapisan kulit secara individual dan mempertimbangkan banyak faktor lainnya, mulai dari gaya hidup terhadap status kekebalan, genetik, emosional dan kesehatan secara umum.

Strategi yang dapat dilakukan untuk terapi anti penuaan dini kulit yaitu perawatan kosmetik harian seperti menggunakan krim tabir surya; Agen obat topikal atau agen topikal yang didapat dari antioksidan; prosedur invasif seperti pengelupasan kimiawi, Laser ablatif dan non ablatif peremajaan foto Radiofrekuensi (RF), Biostimulasi dan peremajaan kulit yang dapat disuntikan pencegahan kerutan statis dan anatomis, Restorasi (redistribusi) kehilangan lemak dan volume seperti pembesaran kulit dan kontur; Agen Sistemik yaitu terapi penggantian hormon Antioksidan; Menghindari faktor penuaan eksogen dan mengoreksi gaya hidup dan kebiasaan seperti merokok, polusi, menghindari UV matahari, stres, memenuhi nutrisi yang dibutuhkan dan pembatasan pola makan dan suplemen (Ganceviciene et al., 2012).

### **2.1.2 Retinol**

Retinol adalah bentuk dari vitamin A yang banyak digunakan sebagai bahan obat untuk anti penuaan dini pada kulit dengan mekanisme akan masuk ke lapisan terdalam kulit dan membantu merangsang pembentukan sel-sel baru dan produksi kolagen (Atmaja et al., 2012). Perawatan yang digunakan untuk anti penuaan dini pada saat ini yaitu retinol, senyawa ini banyak diformulasikan dalam serum, krim, dan pencuci wajah untuk perawatan kulit. Perawatan yang digunakan untuk anti penuaan dini pada saat ini yaitu retinol, senyawa ini banyak diformulasikan dalam serum, krim, dan pencuci wajah untuk perawatan kulit.

Retinol, retinal, dan asam retinoat memiliki ciri biologis yang sama dengan vitamin A. Retinoid terlibat dalam proses embriogenesis selama perkembangan sistem saraf, hati, jantung, ginjal, usus, mata, dan anggota badan. Retinoid golongan retinol dapat menghambat aktivitas MMP dan merangsang sintesis kolagen tipe I dan GAGs (Zasada & Budzisz, 2019). Namun penggunaan retinol dapat menimbulkan efek samping yaitu dapat membuat kulit mengelupas, kulit

kemerahan serta mengalami peradangan pada kulit (Nila Surya Atmaja, 2017; Birru et al., 2023). Tidak hanya itu, produk kosmetika salah satunya *skincare* banyak ditemukan produk ilegal. Berdasarkan Databoks (Muhamad, 2023), BPOM temukan 138 ribu tautan obat hingga makanan ilegal, kosmetik menjadi jenis tautan pengedaran ilegal ke-2 dengan jumlah 40,339 tautan, pada bulan Januari-April 2023 sehingga dikhawatirkan masyarakat memilih produk yang salah dan malah berdampak buruk pada kulit. Pemakaian kosmetika yang salah dapat menimbulkan efek negatif yaitu kelainan kulit berupa kemerahan, gatal, atau noda-noda hitam (Pangaribuan, 2017).

### 2.1.3 Tanaman Jelatang (*Urtica dioica* L.)

Jelatang (*Urtica dioica* L.) atau banyak dikenal dengan nama inggris *stinging nettle* dan memiliki nama lokal di Jawa Barat yaitu pulus merupakan tanaman yang termasuk dalam *Genus Urtica*. Tanaman ini sering dianggap gulma dan merugikan karena memiliki ciri khas trikoma di bagian batang dan daunnya sehingga menimbulkan rasa gatal pada kulit jika bersentuhan langsung. Namun, di negara dengan iklim sedang, tanaman ini sering dimanfaatkan menjadi bahan pangan dan obat tradisional. Pucuk daunnya dijadikan sayur sedangkan daun, batang, dan akarnya dijadikan obat tradisional karena jelatang mengandung senyawa aktif biologis (Kregiel et al., 2018).

Jelatang tersebar di seluruh dunia dan dapat ditemukan di habitat yang terbuka yang teduh dan lembap seperti di hutan, di tepi sungai atau aliran sungai, dan di pinggir jalan (Kregiel et al., 2018). Persebaran tanaman jelatang di Kota Tasikmalaya cukup banyak, salah satunya di daerah Kelurahan Sumelap, Kecamatan Tamansari dapat ditemukan di pinggir jalan, rumah kosong yang terbengkalai, pinggiran sungai, dan lahan-lahan yang tidak terurus.

#### 2.1.3.1 Klasifikasi Jelatang (*Urtica dioica* L.)

Klasifikasi jelatang (*Urtica dioica* L.) menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) (2024) yaitu sebagai berikut.

|                      |   |                         |
|----------------------|---|-------------------------|
| <i>Kingdom</i>       | : | Plantae                 |
| <i>Subkingdom</i>    | : | Viridiplantae           |
| <i>Infrakingdom</i>  | : | Streptophyta            |
| <i>Superdivision</i> | : | Embryophyta             |
| <i>Division</i>      | : | Tracheophyta            |
| <i>Class</i>         | : | Magnoliopsida           |
| <i>Superorder</i>    | : | Rosanae                 |
| <i>Order</i>         | : | Rosales                 |
| <i>Family</i>        | : | Urticaceae              |
| <i>Genus</i>         | : | <i>Urtica</i>           |
| <i>Spesies</i>       | : | <i>Urtica dioica</i> L. |

#### 2.1.3.2 Karakteristik Morfologi Jelatang (*Urtica dioica* L.)

Karakteristik umum yang menjadi ciri khas dari tanaman jelatang ini yaitu trikoma atau rambut yang menyengat yang tersebar di bagian batang dan daunnya (Gambar 2.3 a). Jika bersentuhan langsung dengan kulit akan menimbulkan rasa gatal. Jelatang memiliki morfologi daun yang berbentuk hati dan terdapat torehan di setiap sisi daunnya atau bergerigi (Gambar 2.2 dan 2.3 b), umumnya memiliki panjang daun hingga 40 cm dan lebarnya hingga 30 cm. Pada permukaan daunnya trikoma atau rambut halus (Gambar 2.3 a) (Villiya & Maimunah, 2021). Akar jelatang merupakan akar tunggang (Gambar 2.3 d) (Corsi & Masini, 1997), bunga jelatang merupakan bunga dioecious yang berarti bunga jantan dan bunga betina berada di tanaman yang berbeda (Tuberville et al., 1996; Bhusal et al., 2022). Jelatang banyak tumbuh di tempat yang lembap seperti bantaran sungai atau got (Gambar 2.2).



**Gambar 2. 2** Tanaman Jelatang (Dokumentasi pribadi, 2024)



(a)



(b)



(c)



(d)

**Gambar 2. 3** Organ dari tanaman jelatang (a) batang (b) daun (c) bunga (d) akar  
(Dokumentasi Pribadi, 2024)

#### 2.1.3.3 Metabolit Sekunder Daun Jelatang (*Urtica dioica* L.)

Tanaman jelatang (*Urtica dioica* L.) mengandung antioksidan yang tinggi di antaranya flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid (Villiya & Maimunah, 2021). Antioksidan adalah zat alami atau buatan yang dapat menunda atau mencegah kerusakan sel dengan menetralkan oksidan yang merupakan radikal bebas yang dapat merusak sel. Oksidan dihasilkan dari sisa metabolisme sel atau polutan, sinar ultraviolet, rokok, dan zat kimia berbahaya lainnya (Handajani, 2019). Berdasarkan hasil analisis fitokimia dari ekstrak daun jelatang memberikan hasil positif mengandung berbagai senyawa kimia seperti alkaloid, saponin, flavonoid dan steroid. Setelah dilakukan analisis gugus fungsi menggunakan FTIR diketahui bahwa ekstrak daun jelatang lebih banyak mengandung senyawa fenolik di dalamnya (Sari et al., 2023). Pada tanaman jelatang terkandung terpene, logam, vitamin, asam lemak, karoten, senyawa polifenol, asam amino (Đurović et al., 2024).

Namun, pada daun jelatang juga terdapat trikoma yang mengandung cairan histamin, asam format, asetilkolin, dan serotonin sehingga pada saat kulit menyentuh trikoma tersebut akan memberikan sensasi gatal (Oliver et al., 1991; Demena et al., 2024). Oleh karena itu, jelatang disiapkan dengan benar jika akan dimanfaatkan sebagai bahan pangan atau obat alami dengan direndam air panas atau direbus, maserasi, pengeringan, atau tingtur untuk menonaktifkan asam format yang terdapat pada jelatang sehingga dapat dimanfaatkan dengan aman (Kregiel et al., 2018).

Organ tanaman jelatang yang kaya akan senyawa kelompok fenol yaitu daun, batang, dan bunga sedangkan akar mengandung senyawa kelompok fenol lebih rendah. Senyawa fenol adalah kelompok senyawa yang mengandung gugus fenol (gugus hidroksil yang terikat cincin aromatik) dan memiliki sifat antioksidan serta dapat ditemukan di berbagai bahan, termasuk tanaman dan makanan. Senyawa kelompok fenol yaitu fenol alifatik, kresol, flavonoid, tanin, dan kumarin. Sedangkan pada daun jelatang ditemukan senyawa fenolik berupa flavonoid dan asam fenolik (Devkota et al., 2022).

Daun jelatang merupakan bagian yang mengandung senyawa flavonoid yang tinggi (Bouassida et al., 2017). Kandungan flavonoid total ekstrak daun jelatang (*Urtica dioica* L.) paling tinggi menggunakan metanol 96% menghasilkan 20.11 QE g-1 DM (*Quercetin Equivalen per gram Dry Matter*). Hasil tersebut lebih tinggi daripada kandungan flavonoid organ akar (Tarasevičienė et al., 2023).

#### 2.1.3.4 Manfaat Daun Jelatang (*Urtica dioica* L.)

Jelatang memiliki banyak manfaat, masyarakat di Kelurahan Sumelap, Kecamatan Tamansari, Kota Tasikmalaya memanfaatkannya sebagai tanaman obat tradisional untuk mengobati gatal-gatal pada kulit dengan cara meminum air rebusan daun jelatang yang sudah direbus dengan air dalam kendi selama kurang lebih 10-15 menit. Perebusan dengan kendi dipercaya untuk menjaga supaya kandungannya tetap alami. Air rebusan jelatang tersebutlah yang diminum oleh masyarakat di Kelurahan Sumelap.



Di Kabupaten Tasikmalaya, Desa Jayapura, Kecamatan Cigalontang sering memanfaatkannya sebagai obat asam urat dengan cara meminum air rebusan daun jelatang yang terbukti secara empiris ekstrak daun jelatang memiliki anti hiperurisemia (Fadilah & Susanti, 2020). Di Jayapura pemanfaatan daun jelatang sebagai obat asam urat yaitu dengan memanfaatkan daun mudanya. Cara pengobatan yaitu mencuci daun jelatang dengan air, direbus dengan air 3 gelas sampai mendidih dan airnya sampai tersisa 1 gelas, lalu diminum. Perlakuan ini dilakukan 2 kali sehari.

Masyarakat Lereng Gunung Merapi membudidayakan Jelatang untuk dimanfaatkan sebagai obat dan bahan pangan. Ada cara khusus yang digunakan agar mengurangi rasa gatal saat memanen jelatang oleh masyarakat Lereng Gunung Merapi yaitu menggunakan telapak tangan saat akan menyentuh jelatang dan menghindari kulit yang tipis, seperti kulit punggung tangan, sedangkan cara pengolahan untuk menghilangkan racun dan gatalnya daun jelatang, masyarakat Lereng Gunung Merapi mengolahnya dengan dimasak atau direbus.

Penghilangan racun pada jelatang dapat dilakukan yaitu dengan jelatang disiapkan dengan benar jika akan dimanfaatkan sebagai bahan pangan atau obat alami dengan direndam air panas atau direbus, maserasi, pengeringan, atau tingtur untuk menonaktifkan asam format yang terdapat pada jelatang sehingga dapat dimanfaatkan dengan aman (Kregiel et al., 2018).

Pemanfaatan ekstrak daun jelatang sebagai anti penuaan dini kulit dilakukan oleh Maimunah et al. (2020) dengan cara mengekstrak daun jelatang yang segar dengan fomormulasi R/Asam stearat 20 g, Setil alkohol 0.5 g, Trietanolamin 1 g, Natrium Hidroksida 0.2 g, Gliserin 8 g, Nipagin 0.1 g, aquadest ad.

Pemanfaatan tanaman jelatang (*Urtica dioica* L.) pernah dilakukan pemberian edukasi dan pelatihan dengan membuat teh jelatang kepada Kelompok Tani Sekar Sari dan Dame Deli Serdang, Sumatera Utara. Pembuatan teh jelatang pada pelatihan tersebut yaitu daun jelatang segar yang telah dipisahkan dari batangnya dibersihkan, dicuci sampai bersih dengan air mengalir, ditiriskan, kemudian dikeringkan di dalam oven hingga kering setelah itu dihaluskan dengan cara diblender hingga diperoleh serbuk halus homogen. Serbuk daun jelatang

kemudian di timbang sebanyak 2 gram dan dimasukkan ke dalam kantong teh (Sekar et al., 2022).

Ekstrak daun jelatang dapat dimanfaatkan sebagai bahan campuran bahan alami dari tanaman obat pada *hand sanitizer*. Pembuatan *hand sanitizer* tersebut pernah dilakukan oleh Pulungan & dkk (2023) dengan cara mengekstraksi daun jelatang, lalu dicampur dengan bahan aktif yang terdiri etanol 96%, gliserol 98%, hidrogen peroksida 3%, dan aquadest.

#### **2.1.4 Identifikasi Metabolit Sekunder Daun Jelatang menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS)**

Metode *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) merupakan metode yang digunakan untuk memisahkan dan menganalisis senyawa dalam sampel. Metode ini menggabungkan dua teknik yaitu kromatografi gas (GC) dan Spektrometri Massa (MS). Kromatografi Gas (GC) memiliki prinsip memisahkan senyawa dalam sampel berdasarkan volatilitas dan polaritasnya, Spektrometri massa (MS) memiliki prinsip mengionisasi molekul-molekul dan mengukur rasio massa terhadap muatan dari ion-ion tersebut sehingga informasi tersebut digunakan untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi senyawa. Oleh karena itu, metode GC-MS memiliki sensitivitas yang tinggi untuk memisahkan senyawa yang bercampur dan mampu menganalisis berbagai senyawa walaupun dalam kadar konsentrasi yang rendah (Surani et al., 2023).

#### **2.1.5 Pengujian *In Silico***

*In silico* adalah istilah yang berarti kata modern yang biasanya digunakan untuk mengartikan suatu eksperimen yang dilakukan dengan menggunakan komputer sebagai pelengkap eksperimen *in vivo* dan *in vitro*. Farmakologi *in silico* adalah suatu bidang yang telah berkembang pesat secara global melingkupi pengembangan teknik, penggunaan perangkat lunak untuk menangkap, menganalisis, dan menginterpretasikan data biologis dan medis dari berbagai perangkat dengan membuat model atau simulasi komputasi yang digunakan untuk

memprediksi, menyarankan hipotesis, dan memberikan penemuan atau kemajuan dalam bidang kedokteran dan terapi (Ekins et al., 2007). Dengan demikian, analisis *in silico* merupakan teknik komputasi untuk meniru interaksi senyawa dalam metabolisme biologis agar mendapatkan dan menginterpretasikan data dengan berbagai metode, salah satunya penambatan molekuler (*molecular docking*). *In silico* melibatkan berbagai bidang ilmu lainnya seperti informatika dengan memanfaatkan database struktur 3D dari senyawa dan genom biologis.

Prinsip dasar dari pendekatan *in silico* yaitu mendapatkan sifat fisika maupun kimia hasil paling optimal maupun terburuk dari penambatan antara ligan atau senyawa obat terhadap target yang berupa makromolekul (Wahood et al., 2013). Upaya untuk menjelaskan korelasi dari suatu struktur senyawa kimia bahan yaitu dengan Lipinski (*Lipinski's Rule of Five*) terkait mengenai dari karakter senyawa yang memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai bahan khasiat dalam pengobatan (Muchtaridi et al., 2018).

Kelebihan dari pendekatan *in silico* yaitu mengurangi penggunaan hewan uji, hasilnya cepat didapat sehingga hemat waktu dan biaya penelitian, tidak menggunakan bahan kimia sehingga aman (Anjani & Laksmiani, 2023). Sedangkan, kekurangan dari pendekatan *in silico* yaitu tidak memberikan hasil mutlak karena masih bersifat prediksi, scoring dalam penambatan molekuler tidak mempertimbangkan ikatan yang terbentuk.

Penambatan molekuler atau *molecular docking* adalah metode dari pendekatan *in silico* yang berbasis genetika untuk mencari pola interaksi yang paling tepat dan melibatkan antara dua molekul, yaitu reseptor dan ligan (Setiawan & Irawan, 2017). Reseptor adalah molekul atau struktur seluler yang dapat berikatan secara spesifik dengan ligan atau molekul sinyal sehingga memicu respons biologis. Sementara itu, ligan adalah molekul yang dapat berikatan dengan reseptor untuk memulai suatu respons biologis atau aktivasi jalur sinyal.

*Molecular docking* memiliki tujuan untuk meniru interaksi suatu molekul ligan dengan protein sebagai target dan mencapai konformasi protein dan ligan yang optimal. *Molecular docking* membantu untuk mempelajari suatu obat/ligan atau protein/reseptor dengan mengidentifikasi situs aktif yang cocok pada protein

sehingga mendapatkan geometri terbaik dari kompleks ligan-reseptor (Setiawan & Irawan, 2017).

Langkah pertama *molecular docking* untuk desain obat dengan bantuan komputasi yaitu menemukan situs pengikatan ligan protein, yang merupakan kantong atau celah pada permukaan protein yang akan berikatan dengan ligan (Setiawan & Irawan, 2017). Adapun tiga tujuan utama dalam tahapan dalam proses pengembangan obat, yaitu sebagai berikut (Leach et al., 2006).

1. Melakukan prediksi model ikatan ligan aktif yang telah diketahui.
2. Melakukan skrining virtual untuk menemukan ligan baru.
3. Melakukan prediksi afinitas ikatan dari beberapa senyawa aktif.

Adanya dua molekul (reseptor dan ligan) dalam metode molekuler docking diharapkan mampu meramalkan model pengikatan. Ini dilakukan dengan memanfaatkan fungsi nilai tertentu guna mengevaluasi energi dari berbagai konformasi ikatan (Huang & Zou, 2007).

Nilai  $\Delta G$  *binding affinity* menjadi parameter *docking* yang dilihat adalah nilai  $\Delta G$  *binding affinity* (kcal/mol). Nilai yang semakin kecil atau negatif dari *binding affinity*, maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi. Sebaliknya, nilai *binding affinity* yang besar, maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Pebiansyah et al., 2013; Rachmania et al., 2022).

Analisis *in silico* melibatkan berbagai database web server dan perangkat lunak. Database yang dapat digunakan dalam analisis *in silico* yaitu Pubchem, PDB (Protein Data Bank), SwissADME, pkCSM, dan Protox *online tools*. Sedangkan perangkat lunak untuk *molecular docking* yaitu Pyrx, Pymol, dan Biovia Visualizer 2019.

Web server database dalam *in silico* untuk memperoleh data ligan didapat dari PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) sedangkan reseptor didapatkan dari Protein Data Bank (PDB; <https://www.rcsb.org/>). Pubchem adalah sumber data publik yang memuat informasi mengenai bahan kimia yang berasal dari National Library of Medicine (NLM), sebuah lembaga bagian dari US National Institutes of Health (NIH). Pubchem mengumpulkan informasi kimia lebih dari 750 sumber data dan dapat diakses oleh publik secara gratis sehingga Pubchem

menjadi salah satu situs web kimia yang paling banyak dikunjungi di dunia karena berfungsi sebagai sumber informasi kimia utama bagi komunitas penelitian biomedis di berbagai bidang seperti kimia informatika, biologi kimia, kimia obat, dan penemuan obat. *PubChem* memiliki tiga *database* yang saling berkaitan yaitu *Substance*, *Compound*, dan *BioAssay* (Kim et al., 2021).

*Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) merupakan situs sumber data yang menyimpan struktur tiga dimensi makromolekuler biologis. Pada proses *docking* situs ini berguna sebagai sumber data untuk mencari struktur tiga dimensi reseptor. Ada beberapa syarat untuk menentukan struktur 3D reseptor yang baik diantaranya yaitu memiliki ligan alami, struktur kristal dan resolusi  $\leq 2,5 \text{ \AA}$  (Arthy M & Singh SK) dalam (Aziz et al., 2022).

Aplikasi yang digunakan untuk *molecular docking* digunakan dalam *in silico* yaitu Pyrx yang berfungsi untuk melakukan docking dan meminimasi energi dari ligan, Pymol berfungsi untuk melakukan validasi RMSD, SAVESv6.1 yang berfungsi sebagai validasi struktur 3D dari reseptor, dan Biovia visualizer 2019 yang berfungsi untuk preparasi ligan dan reseptor serta visualisasi hasil *molecular docking*.

PyRx merupakan aplikasi sumber terbuka yang digunakan dalam desain obat dan penelitian struktur molekuler. Dikembangkan untuk memfasilitasi pengguna Autodock, Aplikasi ini memungkinkan pengguna untuk melakukan *molecular docking*., melakukan analisis interaksi molekuler, dan menyederhanakan sejumlah tugas dalam pengembangan obat melalui fitur-fitur yang mudah diakses dan dapat disesuaikan. *Software* ini dikembangkan oleh *Molecular Graphics Laboratory, The Scripps Research Institute*. PyRx menyediakan metode Vina dan Autodock untuk penambatan molekul ligan-reseptor. Program Vina pada PyRx merupakan fitur yang gratis, namun memiliki keunggulan mudah dioperasikan, akurat dan hasilnya dapat dipercaya dengan tingkat error yang rendah (Trott & Olson, 2010). Open Babel pada Pyrx digunakan untuk konversi format file dan minimalisasi energi molekul (Hanif et al., 2020).

PyMol merupakan aplikasi grafik molekuler yang digunakan untuk visualisasi struktur tiga dimensi (3D) protein, asam nukleat, mikromolekul,

kerapatan elektron, permukaan, dan *trajectories*. Aplikasi ini banyak digunakan dalam bidang kimia komputasional dan biologi struktural karena memiliki berbagai fungsi. PyMol dapat memvisualisasikan struktur tiga dimensi dengan format yang berbeda. PyMol dapat memanipulasi dan menyesuaikan tampilan dengan mendukung berbagai gaya dan skema warna untuk penyesuaian tampilan. PyMol dapat menganalisis struktur molekuler dengan menyediakan berbagai alat untuk menganalisis struktur molekul. PyMol dapat mensimulasikan dinamika molekul dengan animasi pergerakan atom selama waktu tertentu. PyMol dapat membuat gambar dan animasi dengan kualitas tinggi dari struktur molekuler dan animasi berbasis struktur yang sering digunakan dalam publikasi ilmiah. PyMol dapat diintegrasikan dengan skrip Python, memungkinkan pengguna membuat skrip otomatis untuk tugas-tugas khusus atau penyesuaian tambahan. Semua fungsi tersebut menjadi alat yang sangat berguna dalam pemodelan dan analisis struktur molekuler, terutama dalam konteks biologi struktural dan penelitian obat (Yuan et al., 2017). Salah satu fungsi dari PyMol yaitu dapat mengetahui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dari suatu molekul. RMSD sering digunakan untuk melakukan validasi suatu metode *docking*. Metode *docking* dikatakan valid jika nilai RMSD kurang dari sama dengan ( $\leq$ ) 2,5 Amstrong (Rollando, 2018)..

Biovia Studio Visualizer 2019 merupakan perangkat lunak gratis yang dapat digunakan pada saat preparasi dan analisis data dalam proses penambatan molekuler. Alat ini menyajikan visualisasi gambar yang interaktif untuk melihat struktur molekul, urutan, data refleksi X-ray, *script*, dan data lainnya dengan lebih mendalam (Pitaloka et al., 2023). Perangkat lunak ini memiliki kemampuan untuk melakukan analisis interaksi antara ligan dengan situs pengikatan aktif pada reseptor secara 2D, di antaranya, jenis ikatan dan asam amino yang terlibat dalam interaksi tersebut. Proses analisis ini dikenal sebagai analisis *pharmacophore*. Melalui analisis ini, pengguna dapat mengidentifikasi ikatan ligan yang memiliki pengaruh terhadap aktivitas reseptor (Widodo et al., 2018)

*Structural Analysis of Very Energetic Systems version 6.1* (SAVESv6.1 <https://saves.mbi.ucla.edu/>) merupakan web server untuk analisis struktural molekul, terutama dalam konteks protein dan interaksi molekuler. SAVESv6.1

menyediakan beberapa fitur yaitu, di antaranya PROCHECK, ERRAT, dan VERIFY 3D. ERRAT digunakan untuk menganalisis statistik non-bonded untuk menentukan kualitas struktur protein (Sansdy, 2023). Validasi struktur berdasarkan ERRAT dapat dikatakan valid jika hasilnya lebih dari  $> 50\%$  (Yunus et al., 2021).

Web server prediksi fisikokimia dan farmakokinetik dalam *in silico* diantaranya SwissADME. SwissADME merupakan aplikasi yang dapat diakses secara bebas pada website (<http://www.swissadme.ch/>). SwissADME dikelola oleh *Swiss Institute of Bioinformatics* (SIB) yang digunakan untuk memudahkan menganalisis *absorption, distribution, metabolism, dan excretion* (ADME) dan farmakokinetik dari suatu molekul. Aplikasi berbasis web ini memiliki kelebihan yaitu memiliki pendekatan input yang beragam, mampu mengkalkulasi beberapa molekul secara simultan, serta memberikan opsi untuk menampilkan, menyimpan, dan berbagi hasil secara individual atau melalui grafik yang intuitif dan interaktif sehingga lebih unggul daripada aplikasi lainnya. Selain itu, SwissADME tidak hanya menawarkan kecanggihan, tetapi juga dilengkapi dengan deskriptor fisikokimia yang memukau. Dengan fitur ini, dapat memprediksi aktivitas senyawa berdasarkan strukturnya, memberikan kemungkinan prediksi fisikokimia untuk penemuan senyawa obat baru sesuai prinsip hukum lima Lipinski (Daina et al., 2017).

Sedangkan untuk prediksi toksisitas dalam *in silico* menggunakan web server yang diantaranya Protox online tools dan pkCSM. Web server ProTox Online Tools ([https://tox-new.charite.de/protox\\_II/](https://tox-new.charite.de/protox_II/)) memiliki keunggulan dari model komputasi yang lainnya karena web server ini mencakup pengetahuan target kimia dan molekuler. Web server ini memiliki hal yang baru yaitu skema prediksi diklasifikasikan ke dalam tingkat toksisitas yang berbeda seperti toksisitas oral, toksisitas organ (hepatotoksistas), titik akhir toksikologi (mutagenisitas, karsinotoksistas, sitotoksistas dan imunotoksistas), jalur toksikologi (AOPs) dan target toksisitas sehingga memberikan wawasan tentang kemungkinan mekanisme molekuler di balik respons toksik tersebut (Banerjee et al., 2018).

pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/prediction>) adalah suatu web server atau platform yang digunakan untuk memproyeksikan karakteristik kimia

dan farmakologi dari senyawa kimia dengan menggunakan metode komputasional. Dengan menggunakan alat ini, pengguna dapat memperkirakan berbagai parameter farmakologis seperti aktivitas biologis, toksisitas, dan sifat fisikokimia dari senyawa kimia berdasarkan struktur molekulnya. (Pires et al., 2015).

#### 2.1.6 Toksisitas

Toksisitas adalah kemampuan suatu zat kimia dalam menimbulkan kerusakan atau keracunan pada organisme saat digunakan atau saat berada di lingkungan. Timbulnya keracunan dapat disebabkan karena cara pemberian dan dosis yang salah. Efek toksik dapat diketahui dengan mengevaluasi efek-efek dari pemberian zat kimia tertentu pada organisme (Farisi et al., 2015).

Uji toksisitas dibagi menjadi dua yaitu, toksisitas umum dan toksisitas khusus. Toksisitas umum digunakan untuk mengevaluasi seluruh efek suatu senyawa pada hewan uji coba yang meliputi toksisitas akut. Sedangkan, toksisitas khusus digunakan untuk mengevaluasi efek berbahaya suatu zat terhadap organ atau sistem organ yang di antaranya *mutagenicity*, *hepatotoxicity*, *carcinogenicity*, dan *skin sensitisation* (Setiasih et al., 2016).

Pengujian toksisitas umum dapat dilakukan dengan indikator *Lethal Dose* 50 (LD50). LD50 digunakan untuk mengetahui dosis yang secara statistik dapat membunuh 50% dari hewan percobaan. Dosis diberikan secara bertahap kepada sekelompok hewan (Sulastra et al., 2020). Menurut *Lu's Handbook of Toxicology* (dalam Mujtahid et al., 2024) LD50 diklasifikasikan menjadi 6 kelas dengan klasifikasi kelas 1 supertoksik, kelas 2 sangat amat toksik, kelas 3 sangat toksik, kelas 4 toksisitas sedang, kelas 5 toksisitas ringan, dan kelas 6 praktis tidak toksik.

#### 2.1.7 Lipinski's Rule of Five

*Lipinski's rule of five* merupakan seperangkat aturan empiris yang didasarkan oleh peneliti farmasi Christopher A. Lipinski. Potensi keberhasilan atau kegagalan molekul dalam pengembangan obat dievaluasi menggunakan aturan ini. Hukum Lima Lipinski banyak digunakan untuk mengidentifikasi berbagai senyawa yang memiliki kemungkinan baik menjadi obat.



Hukum Lima Lipinski meliputi empat kriteria yaitu massa molekul harus kurang dari 500 dalton, Log P atau koefisien partisi oktanol/air tidak boleh melebihi 5, bilangan hidrogen akseptor atau jumlah pasangan donor dalam suatu molekul tidak boleh lebih dari 10, bilangan hidrogen donor atau jumlah pasangan donor hidrogen suatu molekul tidak boleh lebih dari 5 (Lipinski et al., 2001).

Suatu senyawa dapat dijadikan sebagai kandidat obat jika memenuhi pedoman *Lipinski's rule of five*. Aturan ini untuk memprediksi bioavailabilitas oral dari suatu senyawa. Tidak hanya itu, *Lipinski's rule of five* juga memiliki prinsip yang relevan dalam mengevaluasi senyawa yang menembus kulit memberikan efek lokal atau sistemik untuk dijadikan obat secara topikal (dioleskan pada kulit) sehingga sebelum dijadikan obat, senyawa kandidat perlu dilakukan evaluasi dengan *Lipinski's rule of five* (Karami et al., 2022).

#### 2.1.8 Suplemen Bahan Ajar

Bahan ajar adalah seperangkat buku yang berisi serangkaian informasi atau materi yang tersusun secara sistematis yang bertujuan untuk memudahkan peserta didik mempelajari suatu materi sehingga dapat tercapainya suatu kompetensi, kemudian informasi atau materi yang didapat dapat diimplementasikan di kehidupan sehari-hari (Adelia et al., 2022).

Menurut Setiawan (dalam Heryani & Rustina, 2018), bahan ajar dibedakan menjadi dua jenis, yaitu cetak dan non-cetak. Bahan ajar cetak berupa modul, *hand out*, dan lembar kerja. Sedangkan bahan ajar non-cetak berupa video, audio, bahan ajar *display*, dan internet. Kelebihan bahan ajar cetak yaitu dapat digunakan secara langsung tanpa bantuan alat lain atau disebut juga *self-sufficient*. Namun, kekurangannya tidak mampu untuk mempresentasikan suatu gerakan, animasi, penyajian materinya bersifat linear. Sedangkan kelebihan bahan ajar non-cetak yaitu lebih fleksibel dan mudah diakses. Namun, kekurangannya harus menggunakan alat lain untuk menunjang pemakainnya.

Bahan ajar diperlukan saat proses pembelajaran untuk mendukung pengembangan kompetensi seperti berpikir kritis, kreativitas, komunikasi, dan kolaborasi (Hasna Prilia et al., 2021), selain itu untuk membantu siswa belajar

secara mandiri, sehingga siswa dapat mengembangkan pemahaman sesuai gaya dan kecepatan belajar masing-masing (Susanti & Djukri, 2018).

Kriteria bahan ajar yang baik menurut Andry dan Nicholos (dalam Setyawan & Ibrahim, 2019:63) yaitu relevan dengan kurikulum, kontekstual dan aplikatif, berdifat interaktif dan inovatif, dirancang untuk mendorong siswa belajar mandiri, mendukung pengembangan keterampilan abad ke-21, memiliki visualisasi yang menarik, serta divalidasi oleh ahli .

## 2.2 Hasil Penelitian yang Relevan

Adapun penelitian sebelumnya yang relevan dengan penelitian penulis adalah sebagai berikut :

- 2.2.1 Penelitian yang dilakukan oleh Dejan Orcic et al. (2014) dengan hasil ekstrak daun jelatang mengandung senyawa flavonoid yaitu *Amentoflavone*, *apiin*, *apigenin*, *apigenin 7-O- $\beta$ -D-glucoside*, *baicalin*, *baicalein*, *catechin*, *epicatechin*, *epigallocatechin gallate*, *chrysoeriol*, *genestein*, *isorhamnetin*, *kaempferol*, *keampferol 3-O- $\beta$ -D-glucoside*, *luteolin*, *luteolin 7-O- $\beta$ -D-glucoside*, *myrecetin*, *naringenin*, *quercetin*, *quercetin 3-O- $\beta$ -D-glucoside*, *quercetin 3-O- $\beta$ -D-galactoside*, *rutin*, *vitexin*.
- 2.2.2 Penelitian yang dilakukan oleh Siti Maimunah et al. (2020) menggunakan alat *skin analyzer and moisture checker (Aram Huvis API-100)* dengan diujikan kepada 18 orang sukarelawan dengan kriteria yaitu wanita usia 19-22 tahun, tidak memiliki riwayat berkaitan dengan alergi kulit, bersedia dan menandatangani surat persetujuan ikut penelitian sampai selesai. Formulasi dasar sediaan krim tersebut yaitu R/Asam stearat 20 g, Setil alkohol 0.5 g, Trietanolamin 1 g, Natrium Hidroksida 0.2 g, Gliserin 8 g, Nipagin 0.1 g, aquadest. Penelitian dilakukan dengan memberikan empat perlakuan yaitu sediaan krim dengan kadar ekstraksi daun jelatang 0,2%, 0,3%, 0,4%, dan 0,5%. Hasil ekstraksi daun jelatang menggunakan pelarut ethanol 96% untuk menarik senyawa dalam simplisia dari 500 gram serbuk simplisia *Urtica dioica* L. diperoleh ekstrak etanol daun jelatang 60,85

gram dengan hasil rendemen ekstrak sebesar 12,17%. Penelitian menyimpulkan bahwa sediaan krim yang homogen dengan pH 6, tipe emulsi A/M, viskositas 28.000-34.000 cs, tidak menimbulkan iritasi, dan stabil pada penyimpanan selama 28 hari. Konsentrasi ekstrak daun jelatang dalam sediaan krim yaitu 0,5% dengan hasil meningkatkan kelembapan kulit 12,15, pori semakin kecil 16,1% dan mengurangi keriput 17,7%.

- 2.2.3 Penelitian yang dilakukan oleh Chasanah et al. (2023) dengan melakukan ekstrak daun jelatang dan memformulasikannya menjadi sediaan krim terhadap penyembuhan luka bakar dengan hasil memiliki efektivitas untuk mempercepat penyembuhan luka bakar derajat 1 pada mencit.

### 2.3 Kerangka Konseptual

Jelatang merupakan tanaman obat yang memiliki potensi sebagai agen anti penuaan dini kulit karena mengandung berbagai senyawa antioksidan, di antaranya alkaloid, saponin, flavonoid dan steroid (Sari et al., 2023). Menurut Maimunah et al. (2020), daun jelatang memiliki potensi sebagai anti penuaan dini kulit.

Penuaan dini kulit dapat disebabkan karena faktor internal dan eksternal. Faktor intrinsik merupakan faktor alami yang dipengaruhi oleh gen, hormon, ras, dan jenis kelamin. Sedangkan faktor eksternal dapat disebabkan oleh lingkungan disekitar di antaranya polusi dan sinar *ultraviolet* (UV). Hal tersebut dapat menyebabkan kerusakan gen dan terjadi stres oksidatif akibatnya aktivitas enzim *matrix metalloproteinase* meningkat dan memdegradasi kolagen tidak sesuai yang seharusnya serta menghambat pembentukan jaringan ikat yang baru. Hal tersebut menyebabkan kulit kehilangan elastisitasnya dan munculnya flek hitam *photoaging* (Ahmad & Damayanti, 2018).

Retinol merupakan senyawa bentuk dari vitamin A. Senyawa ini banyak digunakan sebagai bahan obat untuk anti penuaan dini kulit. retinol sudah terbukti membantu merangsang pembentukan sel-sel baru dan menghambat aktivitas MMP-1 (Zasada & Budzisz, 2019). Namun, penggunaan retinol memiliki efek samping menyebabkan kulit mengelupas, kulit kemerahan serta mengalami peradangan pada kulit (Birru et al., 2023). Oleh sebab itu, pengobatan tradisional masih menjadi opsi

yang banyak dipilih oleh masyarakat karena lebih mudah diterima oleh tubuh. Salah satunya memanfaatkan tanaman obat, yaitu jelatang.

Namun, penggunaan tanaman obat perlu mengetahui metabolit sekunder apa saja yang memiliki aktivitas sebagai agen anti penuaan dini kulit secara molekuler. Oleh karena itu identifikasi ekstrak daun jelatang dapat dilakukan menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) karena teknik ini memiliki sensitivitas yang tinggi untuk memisahkan senyawa yang bercampur dan mampu menganalisis berbagai senyawa walaupun dalam kadar konsentrasi yang rendah (Surani et al., 2023).

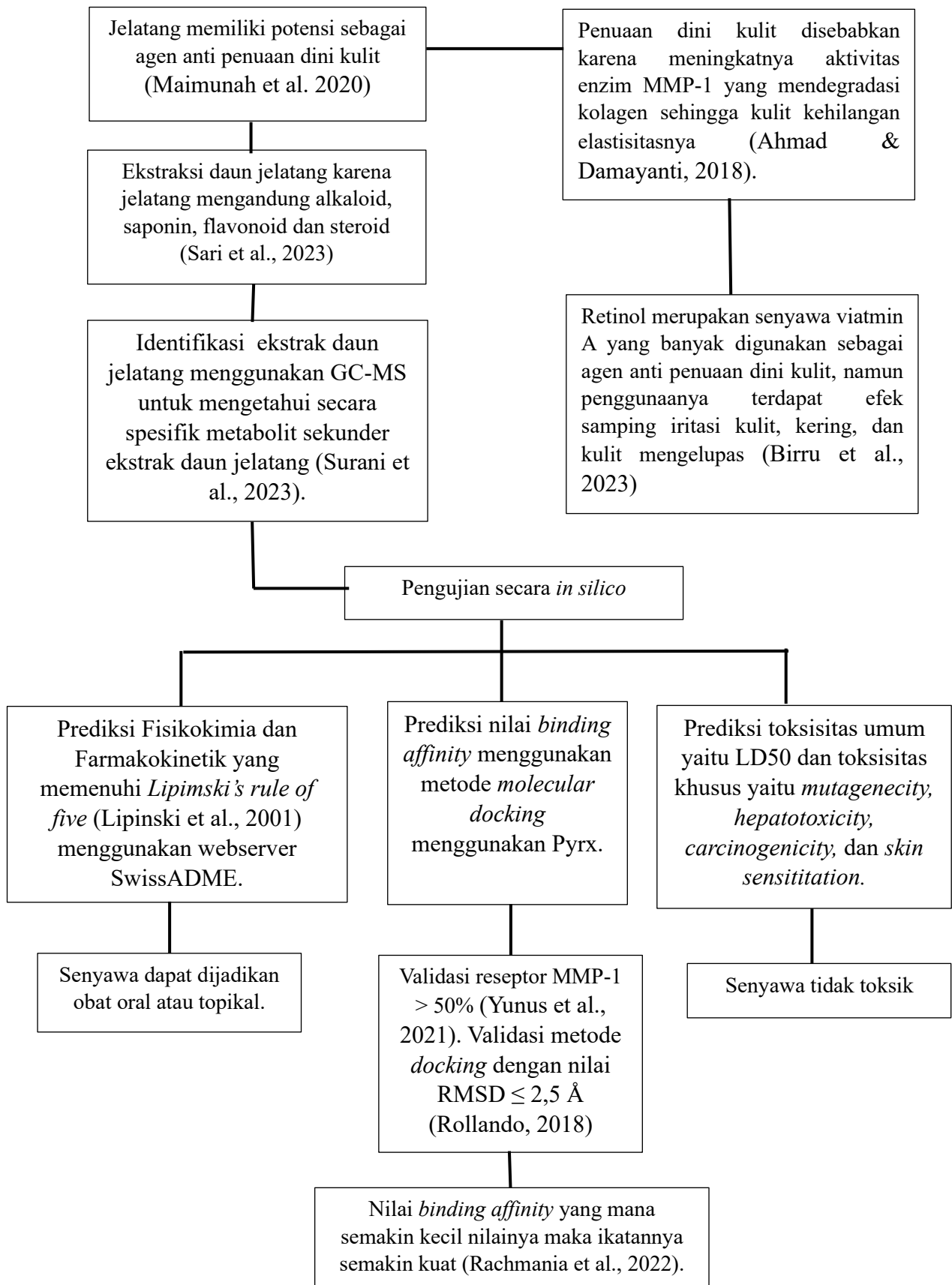
Setelah dilakukan identifikasi menggunakan GC-MS, senyawa metabolit sekunder di uji menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico* yang digunakan untuk memprediksi, menyarankan hipotesis, dan memberikan penemuan secara molekuler (Ekins et al., 2007). Karakteristik senyawa metabolit sekunder dapat dijadikan obat perlu dilakukan evaluasi dengan *Lipinski's rule of five* yaitu massa molekul harus kurang dari 500 dalton, Log P atau koefisien partisi oktanol/air tidak boleh melebihi 5, bilangan hidrogen akseptor atau jumlah pasangan donor dalam suatu molekul tidak boleh lebih dari 10, bilangan hidrogen donor atau jumlah pasangan donor hidrogen suatu molekul tidak boleh lebih dari 5 (Lipinski et al., 2001) dan harus memiliki interaksi ikatan antara senyawa metabolit sekunder yang disebut ligan uji dengan enzim MMP-1 yang disebut dengan reseptor yang diinterpretasikan dengan nilai *binding affinity* yang mana semakin kecil nilainya maka ikatannya semakin kuat Rachmania et al., 2022).

Validasi struktur reseptor MMP-1 yang akan digunakan menggunakan ERRAT, dapat dikatakan valid jika hasilnya lebih dari > 50% (Yunus et al., 2021). Sedangkan validasi *metode docking* menggunakan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), metode dikatakan valid jika nilai RMSD kurang dari sama dengan ( $\leq$ ) 2,5 Å (Rollando, 2018).

Evaluasi toksisitas dilakukan untuk mengetahui batas ambang dosis dari pemberian zat yang dapat diterima oleh tubuh agar terhindar dari keracunan. Evaluasi toksisitas ada dua, yaitu toksisitas umum menggunakan parameter LD50 dengan parameter menurut *Lu's Handbook of Toxicology* (dalam Mujtahid et al.,

2024) LD50 diklasifikasikan menjadi 6 kelas dengan klasifikasi kelas 1 supertoksik, kelas 2 sangat amat toksik, kelas 3 sangat toksik, kelas 4 toksisitas sedang, kelas 5 toksisitas ringan, dan kelas 6 praktis tidak toksik dan toksisitas khusus menggunakan parameter *mutagenecity*, *carcinogenicity*, *hepatotoxicity*, dan *skin sensititation* (Setiasih et al., 2016)..

Pengujian *in silico* ini meliputi *Lipinski's rule of five*, fisikokimia dan farmakokinetik menggunakan webserver SwissADME, validasi reseptor menggunakan SAVEv6.1, *molecular docking* menggunakan Pyrx, validasi metode *docking* menggunakan Pymol, dan evaluasi toksisitas menggunakan protox online tool dan pkCSM.



**Gambar 2. 4** Kerangka konseptual

Keterangan:

□ : fokus penelitian

— : alur pikir

## 2.4 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan kerangka konseptual tersebut, maka penulis mengidentifikasi beberapa pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana nilai *binding affinity* hasil *molecular docking* senyawa dari daun jelatang terhadap reseptor MMP-1?
2. Bagaimana ikatan yang terbentuk dari interaksi antara ligan uji dan kontrol terhadap MMP-1?
3. Bagaimana prediksi fisikokimia dan farmokokinetik senyawa ligan uji yang terkandung dalam daun jelatang?
4. Bagaimana prediksi toksisitas senyawa ligan uji yang terkandung daun jelatang berdasarkan nilai LD<sub>50</sub> kelas toksisitas, *hepatotoxicity*, *skin sensitisation*, *carcinogenicity*, *mutagenicity* ?