

## Potensi Tanaman Sebagai Pencerah Wajah Alami

Rina Mustika\*, Siti Hindun, Nurul Auliasari

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

\*E-mail: [rinamustika086@gmail.com](mailto:rinamustika086@gmail.com)

### Abstract

Melanin is a pigment that gives human skin, hair and eye color. Excessive distribution of pigment melanin can cause skin problems such as hyperpigmentation. One of the principles of handling hyperpigmentation is to inhibit melanin synthesis which can be done by using a depigmentation agent (tyrosinase inhibitor) which has a mechanism of action to inhibit the tyrosinase enzyme. Inhibition of the tyrosinase enzyme can be done by measuring IC<sub>50</sub> in a plant. IC<sub>50</sub> is the concentration of an inhibitor needed to inhibit half of the enzyme activity. This review aims to compare the IC<sub>50</sub> values of monophenolase activity and IC<sub>50</sub> diphenolase activity in some plants that have tyrosinase inhibitory activity with invitro testing methods on L-tyrosine or L-DOPA substrates. The results of the study of several articles found that the plants that have the best potential to reward tyrosinase enzyme activity are sweet root extract (*Glycyrrhiza glabra* L.) with IC<sub>50</sub> value 126.7548 µg / mL on the activity of diphenolase and extract of bark (*Nauclea subdita*) with IC<sub>50</sub> value of 568.58 µg / mL on monofenolase activity.

**Keywords:** Hyperpigmentation, Plants, Tyrosinase Inhibitors

### Abstrak

Melanin adalah pigmen yang memberikan warna kulit, rambut, dan mata pada manusia. Distribusi pigmen melanin yang berlebih dapat menimbulkan masalah kulit seperti hiperpigmentasi. Salah satu prinsip penanganan hiperpigmentasi yaitu menghambat sintesis melanin yang dapat dilakukan dengan menggunakan agen depigmentasi (inhibitor tirosinase) yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim tirosinase. Penghambatan enzim tirosinase dapat dilakukan dengan mengukur IC<sub>50</sub> pada suatu tanaman. IC<sub>50</sub> adalah konsentrasi suatu inhibitor yang dibutuhkan untuk menghambat setengah dari aktivitas enzim. Review ini bertujuan untuk membandingkan nilai IC<sub>50</sub> aktivitas monofenolase dan IC<sub>50</sub> aktivitas difenolase pada beberapa tanaman yang memiliki aktivitas inhibisi tirosinase dengan metode pengujian invitro terhadap substrat L-tirosin atau L-DOPA. Hasil pengkajian beberapa artikel ditemukan tanaman yang berpotensi paling baik dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase adalah ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) dengan nilai IC<sub>50</sub> 126,7548 µg/mL pada aktivitas difenolase dan ekstrak kulit batang taya (*Nauclea subdita*) dengan nilai IC<sub>50</sub> 568.58 µg/mL pada aktivitas monofenolase.

**Kata Kunci:** Hiperpigmentasi, Tanaman, Inhibitor Tirosinase

## ■ Pendahuluan

Kulit merupakan organ tubuh bagian luar yang banyak terkena radikal bebas terutama yang berasal dari paparan sinar matahari (UV). Paparan sinar UV dalam waktu yang lama dengan frekuensi yang sering dapat menyebabkan masalah kulit seperti hiperpigmentasi. Sinar UV dapat meningkatkan sintesis melanin sehingga menyebabkan abnormalitas pigmentasi kulit atau hiperpigmentasi. Hiperpigmentasi merupakan suatu kondisi masalah kulit yang di akibatkan oleh peningkatan proses melanogenesis sehingga menyebabkan penggelapan warna kulit [1].

Melanin merupakan senyawa biologis yang terdapat pada manusia, hewan dan tanaman yang berfungsi sebagai pigmen. Melanin pada manusia berperan sebagai zat yang memberikan warna pada kulit, mata, dan rambut. Pada kulit melanin di bentuk oleh sel yang disebut melanosit dengan bantuan enzim tirosinase. Melanosit menghasilkan dua jenis pigmen melanin yaitu eumelanin (pigmen berwarna coklat-hitam) dan pheomelanin (pigmen warna kuning-kemerahan) [2]. Melanin memiliki peran penting dalam melindungi kulit dari efek berbahaya seperti radiasi ultraviolet (UV), stres oksidatif, dan kerusakan DNA [3].

Biosintesis melanin melibatkan tiga senyawa utama (L-3,4- dihydroxyphenylalani-L-DOPA; DOPAquinon; DOPAchrome). Proses biosintesis melanin baik eumelanin maupun feomelanin memerlukan enzim yang merupakan prekursor inisiasi tirosin, yaitu tirosinase. Enzim tirosinase berperan dalam proses awal katalis untuk mengkonversi tirosin menjadi L-3,4-*dihydroxyphenylalanine* (DOPA) dan selanjutnya teroksidasi menjadi DOP-Aquinone (DQ). Sistein selanjutnya akan mengubah DOPA-quinon (DQ) menjadi sisteinil DOPA dan akan teroksidasi mejadi DH 1,4 Benzothiazin dan akhirnya terpolimerisasi menjadi feomelanin yang berwarna kuning kemerahan dan merupakan melanin yang larut. Jika tidak ada thiol (sistein dan *glutation* atau *thioredoxin*) DQ akan langsung menjadi DOPAchrome yang berwarna coklat kehitaman. DOPAchrome secara spontan akan kehilangan asam karboksilat dan 5,6 *dihydroxyndole* (DHI) akan segera teroksidasi dan terpolimerisasi

menjadi coklat kehitaman. DOPAchrome *tautomerase* (TYRP2/DCT) akan mengubah DOPAchrome menjadi DHI-2-*carboxyl acid* (DHICA). Selanjutnya tirosinase dan TYRP1 akan mengkonversi menjadi melanin yang berwarna coklat terang. Melanin DHI dan melanin DHICA coklat kehitaman di sebut sebagai eumelanin [4]. Warna kulit manusia ditentukan oleh jenis dan jumlah melanin yang disintesis, manusia dengan kulit gelap memiliki jumlah melanin yang lebih tinggi dan sebaliknya manusia dengan kulit putih memiliki jumlah melanin lebih sedikit [3].

Salah satu cara untuk mencegah atau menghambat pembentukan melanin adalah dengan melakukan penghambatan aktivitas tirosinase. Penghambatan aktivitas tirosinase dapat dilakukan dengan menggunakan suatu penghambatan reaksi enzimatik berupa ion atau molekul yang disebut inhibitor tirosinase. Beberapa inhibitor tirosinase diantaranya adalah arbutin, asam kojat, merkuri, dan hidrokuinon [5]. Inhibitor tirosinase menghambat aktivitas enzim tirosinase dengan mereduksi bahan yang dapat menyebabkan oksidasi dopakuinon. Inhibitor tirosinase yang spesifik akan berikatan kovalen dengan enzim sehingga menjadi tidak aktif selama reaksi katalik berlangsung [6].

Inhibitor tirosinase yang banyak digunakan pada produk kecantikan adalah hidrokuinon. Hidrokuinon adalah senyawa sintetis yang banyak di pakai dalam produk kecantikan karena sudah terbukti efektif dalam mencerahkan atau memutihkan kulit. Namun penggunaan dalam konsentrasi yang tinggi dan jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan iritasi kulit menjadi merah, rasa terbakar serta dapat menyebabkan kanker kulit [7].

Berdasarkan hal tersebut sangat perlu untuk mencari bahan alternatif dari bahan alam seperti tumbuhan yang memiliki tingkat keamanan yang baik serta efek samping kecil untuk digunakan sebagai inhibitor tirosinase. Kandungan senyawa dari bahan alam seperti fenol, flavonoid, glabridin dapat berpotensi sebagai inhibitor tirosinase. Flavonoid adalah salah satu turunan polifenol yang banyak tersebar di buah, daun, biji pada suatu tanaman. Flavonoid memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antivirus, antioksidan,

antikanker [7]. Efek perlindungan flavonoid dalam sistem biologis ialah untuk mentransfer elektron kepada radikal bebas, mengikat katalik logam, mengaktifkan antioksidan enzimatik dan menghambat oksidase. Pada lapisan dermis sinar UVB dapat menghasilkan ROS terutama dari proses lipid peroksidase membran keratinosit dan melanosit. Flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan untuk menangkap radikal bebas, sehingga melanogenesis yang di picu oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) dapat dihambat dan dinetralisasi [8].

Senyawa fenolik seperti flavonoid dapat bertindak sebagai inhibitor tirosinase pada reaksi enzimatik karena struktur pada flavonoid memiliki kemiripan dengan substrat oleh karena itu terjadi kompetisi antara inhibitor (flavonoid) dengan substrat untuk masuk kedalam pusat sisi aktif enzim [4]. Flavonoid yang berikatan dengan sisi aktif enzim dapat mencegah pembentukan dopakrom. Semakin banyak dopakrom yang dihasilkan maka penghambatan enzim tirosinase tidak terjadi, sebaliknya apabila dopakrom tidak terbentuk maka penghambatan terhadap enzim tirosinase terjadi maksimal [9]. Aktivitas penghambatan enzim tirosinase ditunjukkan dengan nilai  $IC_{50}$  yaitu konsentrasi yang dapat menghambat 50% enzim tirosinase. Nilai  $IC_{50}$  penting untuk mengetahui seberapa besar potensi inhibitor dalam menghambat reaksi enzimatik [6]. Semakin kecil nilai  $IC_{50}$  yang di hasilkan maka semakin besar potensi suatu inhibitor dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase [9].

Berdasarkan pernyataan tersebut maka review artikel ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah mengenai beberapa tanaman

yang memiliki potensi sebagai inhibitor tirosinase dengan metode pengujian *invitro* pada substrat L-tirosin atau L-DOPA.

## Metode Penelitian

Penulisan review ini dilakukan dengan cara pencarian menggunakan bantuan *search engine* yaitu Google Scholar dan situs penyediaan jurnal online diantaranya PubMed, NCBI dan sebagainya. Pencarian literatur dilakukan dengan kata kunci “Inhibisi Tirosinase”, “Hiperpigmentasi”. Data primer diperoleh dari jurnal internasional dan nasional. Kriteria inklusi untuk artikel yang dipilih yaitu artikel penelitian yang diterbitkan 6 tahun terakhir (2014 - 2020).

## Hasil dan Pembahasan

Seluruh artikel yang digunakan sebagai acuan membahas mengenai inhibitor tirosinase serta beberapa artikel membahas terkait tanaman yang memiliki aktivitas penghambatan tirosinase dengan nilai  $IC_{50}$  yang berbeda dan kandungan senyawa yang berbeda. Pengujian penghambatan enzim tirosinase dilakukan dengan mengukur aktivitas  $IC_{50}$  monofenolase dan difenolase menggunakan metode pengujian secara *invitro* yang dilakukan terhadap enzim tirosinase dengan substrat L-tirosin atau L-DOPA.

Pada review artikel ini dilampirkan beberapa tanaman yang memiliki kemampuan sebagai inhibitor tirosinase dengan nilai  $IC_{50}$  yang berbeda serta kandungan senyawa yang berbeda. Terlampir pada Tabel 1.

Tabel 1. Tanaman Berpotensi sebagai Inhibitor Tirosinase

No.	Nama Tanaman	Senyawa Aktif	Metode	Substrat	Total Flavonoid	$IC_{50}$ Monofenolase	$IC_{50}$ Difenolase	Referensi
1.	Lobak ( <i>Raphanus Sativus L.</i> )	Flavonoid	Invitro	L- DOPA	-	-	781,17 $\mu\text{g/mL}$	[8]
2.	Biji Coklat ( <i>Theobroma cacao Linn</i> )	Flavonoid	Invitro	L-tirosin dan L-DOPA	0,05 %b/b	352,05 $\mu\text{g/ mL}$	836,20 $\mu\text{g/mL}$	[9]
3.	Daun Kelor ( <i>Moringa oleifera L.</i> )	Flavonoid	Invitro	L-Tirosin	-	4405,24 $\mu\text{g/ mL}$	-	[10]
4.	Jeruk Nipis ( <i>Citrus auronfolia</i> )	Flavonoid	Invitro	L-Tirosin	0,667%b/b	42110 $\mu\text{g/mL}$	-	[11]
5.	Daun Pepaya ( <i>Carica papaya L.</i> )	Flavonoid	Invitro	L-DOPA	8,236 mg	-	12158,87 $\mu\text{g/mL}$	[12]
6.	Kulit Batang Taya ( <i>Nauclea subdita</i> )	Flavonoid	Invitro	L-Tirosin dan L DOPA	1,83 % b/b	568,58 $\mu\text{g/mL}$	1374.69 $\mu\text{g/mL}$	[13]
7.	Akar Manis ( <i>Glycyrrhiza glabra L.</i> )	Glabridin	Invitro	L- DOPA	-	-	126,7548 $\mu\text{g/mL}$	[14]

Berdasarkan hasil tabel diatas tampak bahwa nilai  $IC_{50}$  yang dihasilkan pada beberapa tanaman berbeda, hal tersebut disebabkan karna beberapa

faktor diantaranya jenis senyawa yang terkandung, jumlah senyawa bioaktif yang terkandung, pelarut dan proses ekstraksi,

kandungan total flavonoid, substrat yang digunakan, serta metode pengujian yang digunakan pada ekstrak [9], [15].

Berdasarkan tabel 1 di atas terlihat bahwa nilai  $IC_{50}$  yang terbesar terdapat pada ekstrak akar manis dengan nilai  $IC_{50}$  126,7548  $\mu\text{g/mL}$  pada aktivitas difenolase [14]. Hal ini dikarenakan pada ekstrak akar manis terdapat kandungan senyawa glabridin. Glabridin merupakan senyawa isoflavon yang memiliki dua efek penghambatan yaitu melanogenesis dan inflamasi. Glabridin adalah golongan isoflavon yang di substitusi oleh gugus hidroksi pada posisi 2' dan 4'. Glabridin dengan turunan yang tersubstitusi pada posisi 2' dan 4' memiliki penghambatan tirosinase yang lebih kuat [16]. Selain itu ekstrak akar manis juga mengandung senyawa lain seperti flavonoid dan saponin yang dapat berkontribusi dalam penghambatan tirosinase [17].

Untuk  $IC_{50}$  pada aktivitas monofenolase ekstrak kulit batang taya (*Nauclea subdita*) memiliki nilai  $IC_{50}$  terendah yaitu sebesar 568.58  $\mu\text{g/mL}$  dibandingkan dengan tanaman lain artinya penghambatan tirosinase lebih kuat dibandingkan dengan tanaman lain. Semakin rendah nilai  $IC_{50}$  dari suatu inhibitor tirosinase maka semakin kuat daya inhibitor tersebut. Nilai  $IC_{50}$  yang rendah tersebut dikarenakan kandungan flavonoid pada ekstrak kulit batang taya lebih besar dibandingkan dengan kandungan flavonoid pada tanaman lain yaitu sebesar 1,83% b/b. Menurut Mohammad Gozali [18] kandungan total fenol pada suatu tanaman memiliki hubungan yang kuat terhadap aktivitas inhibisi tirosinase (monofenolase dan difenolase) semakin tinggi nilai kandungan total fenolik maka semakin rendah nilai  $IC_{50}$  yang diperlukan untuk menghambat kerja enzim tirosinase [18]. Senyawa fenolik seperti flavonoid memiliki aktivitas menghambat proses produksi melanin berlebih. Flavonoid adalah senyawa fenolik yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antivirus, anti-kanker dan scavenger ROS. Penghambatan enzim tirosinase oleh flavonoid dapat disebabkan oleh interaksi flavonoid dengan radikal bebas yang di hasilkan di situs aktif enzim atau pada ion tembaga (Cu) yang merupakan *active site* enzim tirosinase. Sisi tempat gugus hidroksi menempel pada struktur benzena dan juga jumlah gugus hidroksil pada suatu flavonoid berperan penting dalam proses penghambatan aktivitas enzim tirosinase [19]. Senyawa fenolik seperti flavonoid juga dapat bertindak sebagai substrat alternatif untuk enzim tirosinase. senyawa flavonoid menunjukkan afinitas

yang baik dengan enzim sehingga pembentukan dopacrome dapat di cegah [20]. Semakin banyak dopakrom yang dihasilkan maka penghambatan enzim tirosinase tidak terjadi, sebaliknya apabila dopakrom tidak terbentuk maka penghambatan terhadap enzim tirosinase terjadi maksimal [9].

## ■ Kesimpulan

Berdasarkan hasil review dari beberapa artikel didapat beberapa tanaman yang memiliki aktivitas inhibitor tirosinase. Tanaman yang berpotensi paling baik dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase adalah ekstrak akar manis dengan nilai  $IC_{50}$  126,7548  $\mu\text{g/mL}$  pada aktivitas difenolase dan ekstrak kulit batang taya (*Nauclea subdita*) dengan nilai  $IC_{50}$  568.58  $\mu\text{g/mL}$  pada aktivitas monofenolase.

## ■ Daftar Pustaka

- [1] N. A. Vashi, S. A. Wirya, M. Inyang, and R. V. Kundu, "Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment," *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. **18**, no. 2, pp. 215–230, 2017, doi: 10.1007/s40257-016-0239-8.
- [2] G. Carletti, G. Nervo, and L. Cattivelli, "Flavonoids and melanins: A common Strategy Across Two Kingdoms," *Int. J. Biol. Sci.*, vol. **10**, no. 10, pp. 1159–1170, 2014, doi: 10.7150/ijbs.9672.
- [3] M. N. Masum, K. Yamauchi, and T. Mitsunaga, "Tyrosinase Inhibitors from Natural and Synthetic Sources as Skin-lightening Agents," *Rev. Agric. Sci.*, vol. **7**, pp. 41–58, 2019, doi: 10.7831/ras.7.41.
- [4] M. Cichorek, M. Wachulska, A. Stasiewicz, and A. Tymnińska, "Skin Melanocytes: Biology and Development," *Postep. Dermatologii i Alergol.*, vol. **30**, no. 1, pp. 30–41, 2013, doi: 10.5114/pdia.2013.33376.
- [5] Y. J. Kim, J. K. No, J. H. Lee, and H. Y. Chung, "4,4'-Dihydroxybiphenyl As a New Potent Tyrosinase Inhibitor," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. **28**, no. 2, pp. 323–327, 2005, doi: 10.1248/bpb.28.323.
- [6] T. S. Chang, "An updated Review of Tyrosinase Inhibitors," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. **10**, no. 6, pp. 2440–2475, 2009, doi: 10.3390/ijms10062440.
- [7] J. O. Owolabi, O. S. Fabiyi, L. A. Adelakin, and M. C. Ekwerike, "Effects of Skin Lightening Cream Agents - Hydroquinone and Kojic Acid, on the Skin of Adult Female Experimental Rats," *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, vol. **13**, pp. 283–289, 2020, doi: 10.2147/CCID.S233185.
- [8] M. Sholikha, A. Febriani, and A. Wahyuningrum, "Formulasi Gel Ekstrak Lobak (*Raphanus sativus* L . ) Sebagai Antioksidan dan Inhibitor

- Tirosinase,” *J. Ilmu Kefarmasian*, vol. **13**, no. 1, pp. 15–20, 2020.
- [9] A. Kurniasari, E. Anwar, and J. Djajadisastra, “Potensi Ekstrak Biji Coklat (*Theobroma cacao* Linn) sebagai Inhibitor Tirosinase untuk Produk Pencerah Kulit,” *J. Kefarmasian Indones.*, vol. **8**, no. 1, pp. 34–43, 2018, doi: 10.22435/jki.v8i1.7722.34-43.
- [10] Z. Abidin, U. Khaeriah, Z. Zuhriana, M. Pratama, and M. Baits, “Tyrosinase Inhibitor Activity Measurement of Crude and Purified Extract of Moringa Leaves (*Moringa oleifera* L.),” *Indones. J. Pharm. Sci. Technol.*, vol. **1**, no. 1, 2019, doi: 10.24198/IJPST.V1I1.19152.
- [11] S. Hindun, T. Rusdiana, M. Abdasah, and R. Hindritiani, “POTENSI LIMBAH KULIT JERUK NIPIS (*Citrus auronfolia*) SEBAGAI INHIBITOR TIROSINASE,” *Indones. J. Pharm. Sci. Technol.*, vol. **4**, no. 2, p. 64, 2017, doi: 10.15416/ijpst.v4i2.12642.
- [12] Z. Sagala, R. W. Pratiwi, N. U. Azmi, and Maap, “Uji Aktivitas Inhibisi terhadap Enzim Tirosinase dari Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Secara In Vitro,” *J. Penelit. Farm. Indones.*, vol. **7**, no. 2, pp. 34–38, 2019.
- [13] M. Charissa, J. Djajadisastra, and B. Elya, “Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tirosinase serta Uji Manfaat Gel Ekstrak Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*) terhadap Kulit,” *J. Kefarmasian Indones.*, vol. **6**, no. 2, pp. 98–107, 2017, doi: 10.22435/jki.v6i2.6224.98-107.
- [14] S. Umrah Noor and P. Magdalena, “Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase In-Vitro Krim Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra* L.),” *J. Ilmu Kefarmasian Indones.*, vol. **16**, no. 2, pp. 150–158, 2018.
- [15] H. C. Himawan, A. P. Ratu, and M. Miani, “Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% dan Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Sebagai Inhibitor Tirosinase,” *J. Farmamedika.*, vol. **1**, no. 2, pp. 63–69, 2016.
- [16] T. Yokota, H. Nishio, Y. Kubota, and M. Mizoguchi, “The Inhibitory Effect of Glabridin from Licorice Extracts on Melanogenesis and Inflammation,” *Pigment Cell Res.*, vol. **11**, no. 6, pp. 355–361, 1998, doi: 10.1111/j.1600-0749.1998.tb00494.x.
- [17] M. N. Asl and H. Hosseinzadeh, “Review of Pharmacological Effects of Glycyrrhiza sp. and its Bioactive Compounds,” *Phyther. Res.*, vol. **22**, no. 4, pp. 544–549, 2008, doi: 10.1002/ptr.
- [18] M. Gazali, N. P. Zamani, and I. Batubara, “Potensi limbah kulit buah Nyirih *Xylocarpus granatum* sebagai inhibitor tirosinase,” *Depik*, vol. **3**, no. 3, pp. 187–194, 2014, doi: 10.13170/depik.3.3.2153.
- [19] D. Kim *et al.*, “Flavonoids as mushroom tyrosinase inhibitors: A fluorescence quenching study,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. **54**, no. 3, pp. 935–941, 2006, doi: 10.1021/jf0521855.
- [20] S. Y. Lee, N. Baek, and T. G. Nam, “Natural, Semisynthetic and Synthetic Tyrosinase Inhibitors,” *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. **31**, no. 1, pp. 1–13, 2016, doi: 10.3109/14756366.2015.1004058.