

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang tentunya paparan sinar matahari sangat mudah diperoleh apabila beraktivitas di luar ruangan. Namun, paparan sinar matahari yang berlebih dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan bagi manusia seperti terjadinya penuaan dini, kanker kulit dan hiperpigmentasi (Puspaningtyas, 2013). Hiperpigmentasi merupakan peningkatan produksi melanin yang berlebih sehingga menimbulkan bercak-bercak gelap pada kulit (Pannindriya *et al.*, 2021). Melanin merupakan pigmen yang berperan penting dalam perlindungan kulit dari radiasi UV matahari, yang berpotensi menyebabkan kanker kulit pada manusia. Produksi melanin yang berlebihan menyebabkan ketidaknyamanan dan dapat menyebabkan tekanan pada orang terkena, terutama dalam kasus peningkatan pigmentasi seperti melasma, solar lentigo (bintik-bintik penuaan) dan bintik-bintik di area wajah. Dalam sebuah penelitian tahun 2000, pasien dermatologi dengan kulit yang lebih gelap, kelainan pigmentasi ditemukan sebagai kelainan dermatologis yang paling luas ketiga setelah jerawat dan eksim (Kilinc *et al.*, 2022).

Salah satu cara untuk mencegah terjadinya hiperpigmentasi adalah dengan menghambat pembentukan melanin dengan cara penghambatan aktivitas tirosinase (Woorly-Lloyd & Kammer, 2011). Tirosinase adalah enzim kunci dari jalur melanogenesis dan mengkatalisis konversi tirosin menjadi *dihydroxyphenylalanine* (DOPA), dan kemudian DOPA menjadi dopakuinon. Kedua langkah tersebut merupakan reaksi pembatas laju jalur biosintesis melanin (Kumari *et al.*, 2022). Tirosinase adalah enzim utama yang terlibat dalam dua langkah pertama proses melanogenesis, mengkatalisis hidroksilasi L-tirosin menjadi 3,4-dihidroksifenilalanina (L-DOPA) dan oksidasi L-DOPA menjadi L-dopakuinon. Karena tirosinase memainkan peran penting dalam biosintesis melanin, penghambatannya merupakan pendekatan rasional untuk mencegah akumulasi melanin di kulit. Oleh karena itu, penghambat tirosinase merupakan target yang menarik sebagai agen aktif medis dan kosmetik untuk gangguan pigmentasi (Kilinc *et al.*, 2022).

Saat ini, sudah banyak beredar produk pemutih kulit di pasaran dengan berbagai bahan aktif. Bahan pemutih yang digunakan untuk menghambat tirosinase adalah hidrokuinon, arbutin, asam kojat, asam azaleat (Gillbro & Olsson, 2011). Selain itu, merkuri, kortikosteroid, vitamin C, dan tretinoin juga digunakan untuk bahan pemutih kulit (Arbab & Elthir, 2010). Namun beberapa senyawa tersebut dalam pemakaian jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya. Pemakaian hidrokuinon dapat menyebabkan kelainan pada ginjal (*nephropathy*), kanker darah (*leukemia*) dan kanker sel hati (*hepatocellular adenoma*), selain itu penggunaan hidrokuinon yang berlebihan dapat menyebabkan ochronosis terhadap orang berkulit gelap (BPOM RI, 2008). Pemakaian kortikosteroid, tretinoin dapat menyebabkan iritasi, dermatitis, dan pemakaian merkuri dapat menyebabkan toksisitas akut dan kronis, kerusakan saraf dan ginjal. Oleh karena itu, beberapa senyawa ini telah dilarang di sebagian besar dunia dan tidak lagi digunakan sebagai bahan aktif dalam produk kosmetik pemutih kulit (Arbab & Elthir, 2010). Oleh karena itu, bioaktif dan tidak berbahaya dari sumber alami dengan aktivitas menghambat tirosinase (Rauf *et al.*, 2020).



Indonesia merupakan salah satu negara dimana masyarakatnya banyak tinggal di alam dari tumbuhan untuk menangani masalah kesehatan. *Vitis vinifera* mengandung senyawa arbutin yang dapat digunakan sebagai bahan aktif dalam produk kosmetik pemutih kulit (Rifai *et al.*, 2020). Ekstrak daun *Paederia foetida* memiliki potensi

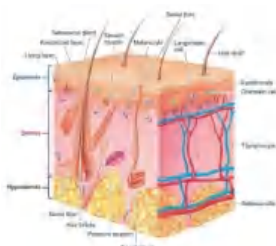
dalam mencegah gangguan hiperpigmentasi dan memiliki aktivitas antioksidan (Mukhriani *et al.*, 2023). Ekstrak Daun *Vitis vinifera* mengandung asam galat, asam klorogenat, *epicatechin*, rutin, dan resveratrol yang dapat digunakan dalam formulasi kosmetik sebagai agen pemutih alami (Lin *et al.*, 2017). Tanaman tersebut diduga mampu memberikan efek sebagai bahan pemutih kulit, namun terlebih dahulu perlu dilakukan uji pendahuluan dengan menggunakan *molecular docking* yang merupakan bagian dari kimia komputasi.

Molecular docking merupakan metode berbasis genetika yang dapat digunakan untuk mencari pola interaksi yang paling tepat dan melibatkan antara dua molekul, yaitu reseptor dan ligan. Ligan sendiri merupakan molekul sinyal kecil yang terlibat dalam kedua proses anorganik dan biokimia (Setiawan & Irawan, 2017). Selain *molecular docking*, salah satu alat penting dalam identifikasi kandidat obat adalah dengan deketsi sifat ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi), dapat dilakukan menggunakan alat web SwissADME. Pengujian ini dapat mengurangi kegagalan dalam fase klinis dan juga meminimalkan beban sintesis senyawa untuk menguji potensinya sebagai obat (Kumari *et al.*, 2023). Penelitian ini bertujuan untuk mencari senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* yang paling berpotensi sebagai inhibitor enzim tirosinase.

1.2. Teori

1.2.1. Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar, tidak hanya berfungsi sebagai penghalang mekanis antara lingkungan eksternal dan jaringan di bawahnya, namun juga secara dinamis terlibat dalam mekanisme pertahanan dan fungsi penting lainnya. Kulit orang dewasa rata-rata memiliki berat 9 pon dan menutupi area permukaan sekitar 20 kaki persegi (1,86 m²). Lapisan terdalamnya mengandung banyak sekali pembuluh darah, yang jika diletakkan dari ujung ke ujung akan memanjang lebih dari 11 mil. Kulit terdiri dari dua lapisan, yaitu epidermis luar dan dermis bagian dalam (Sherwood, 2016). Fungsi utama dari kulit adalah sebagai sawar atau pelindung dari ancaman dunia luar, seperti paparan radiasi ultraviolet (UV), kimia dan fisik, serta mikroorganisme. Kulit juga mencegah terjadinya dehidrasi, mengatur suhu tubuh, dan memiliki sifat penyembuhan diri sendiri (Earlia *et al.*, 2021)



Optimized using
trial version
www.balesio.com

kulit. Kulit terdiri dari dua lapisan, epidermis luar yang berkeratin
ikat bagian dalam yang kaya vaskularisasi. Lipatan khusus
kelenjar keringat, kelenjar sebacea, dan folikel rambut. Epidermis
enis sel: keratinosit, melanosit, sel Langerhans, dan sel Granstein.
ot atau tulang di bawahnya melalui hipodermis, lapisan jaringan ikat
andung lemak (Sumber : Sherwood, 2016)
2003):

1. Epidermis

Epidermis adalah bagian terluar kulit. Bagian ini tersusun dari jaringan epitel skuamosa bertingkat yang mengalami keratinisasi; jaringan ini tidak memiliki pembuluh darah; dan sel-selnya sangat rapat. Bagian epidermis yang paling tebal dapat ditemukan pada telapak tangan dan telapak kaki yang mengalami stratifikasi menjadi lima lapisan berikut :

- a. Stratum basalis (*germinativum*) adalah lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit di bawahnya, dermis. Pembelahan sel yang cepat berlangsung pada lapisan ini, dan sel baru didorong masuk ke lapisan berikutnya.
- b. Stratum spinosum adalah sel spina atau tanduk, disebut demikian karena sel-sel tersebut disatukan oleh tonjolan yang menyerupai spina. Spina adalah bagian penghubung intraselular yang disebut desmosom.
- c. Stratum granulosum terdiri dari tiga atau lima lapisan atau barisan sel dengan granula-granula keratohialin yang merupakan prekursor pembentukan keratin.
 - i. Keratin adalah protein keras dan resilien, anti air serta melindungi permukaan kulit yang terbuka.
 - ii. Keratin pada lapisan epidermis merupakan keratin lunak yang berkadar sulfur rendah, berlawanan dengan keratin yang sudah ada pada kuku dan rambut
 - iii. Saat keratohialin dan keratin berakumulasi, maka nukleus sel berdisintegrasi, menyebabkan kematian sel.
- d. Stratum lusidum adalah lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel-sel gepeng tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan sel.
- e. Stratum korneum adalah lapisan epidermis teratas, terdiri dari 20 sampai 30 lapisan sisik tidak hidup yang sangat terkeratinisasi dan semakin gepeng saat mendekati permukaan kulit.

2. Dermis

Dermis dipisahkan dari lapisan epidermis dengan adanya membran dasar, atau lamina. Membran ini tersusun dari dua lapisan jaringan ikat.

- a. Lapisan papilar adalah jaringan ikat areolar renggang dengan fibroblas, sel mast, dan makrofag. Lapisan ini mengandung banyak darah, yang memberi nutrisi pada epidermis di atasnya. Papila dermal serupa jari, yang mengandung reseptor sensorik taktil dan pembuluh darah, menonjol ke dalam lapisan epidermis.
- b. Lapisan retikular terletak lebih dalam dari lapisan papilar. Lapisan ini tersusun atas jaringan ikat ireguler yang rapat, kolagen dan serat elastik. Sejalan dengan penambahan usia, deteriorasi normal pada simpul kolagen dan serat elastik menyebabkan pengeringan kulit.



... an pengeriputan kulit.

n atau hipodermis (*fasia superfisial*)

gikat kulit secara longgar dengan organ-organ yang terdapat di
san ini mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung
dan nutrisi individu, serta berisi banyak pembuluh darah dan ujung

Terdapat beberapa faktor yang mengakibatkan terjadinya beberapa perbedaan warna kulit yaitu (Sloane 2003) :

1. Melanosit, terdapat pada stratum basalis, memproduksi pigmen melanin yang bertanggung jawab untuk pewarnaan kulit dari coklat sampai hitam.
 - a. Pada rentang yang terbatas, melanin melindungi kulit dari sinar ultraviolet matahari yang merusak. Peningkatan produksi melanin (*tanning*) berlangsung jika terpajan sinar matahari.
 - b. Jumlah melanosit (sekitar 1.000/mm² sampai 2.000/mm²) tidak bervariasi antar ras, tetapi perbedaan genetik dalam besarnya jumlah produksi melanin dan pemecahan pigmen yang lebih melebar mengakibatkan perbedaan ras.
 - c. Putih susu, areola dan area sirkumanal, skrotum, penis, dan labia mayora, adalah area tempat terjadinya pigmentasi yang besar; sedangkan telapak tangan dan telapak kaki mengandung sedikit pigmen.
2. Darah dalam pembuluh dermal di bawah lapisan epidermis dapat terlihat dari permukaan dan menghasilkan pewarnaan merah muda. Ini lebih jelas terlihat pada kulit orang kulit putih (*Caucasian*).
3. Keberadaan dan jumlah pigmen kuning, karotin, hanya ditemukan pada stratum korneum, dan dalam sel lemak dermis dan hipodermis, yang menyebabkan beberapa perbedaan pada pewarnaan kulit.

1.2.2. Hiperpigmentasi

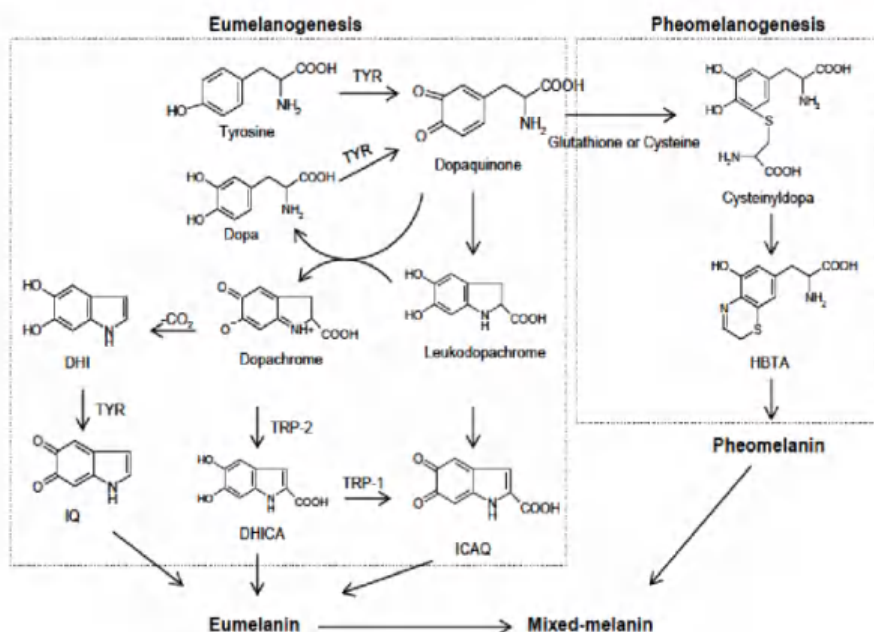
Hiperpigmentasi adalah suatu gangguan pada kulit karena produksi melanin yang berlebihan, sehingga terjadi penggelapan warna kulit (Pratiwi *et al.*, 2021). Kondisi ini dapat terjadi karena berbagai penyebab seperti sinar UV inflamasi, hormon, maupun obat-obatan (Pannindriya, 2021). Hiperpigmentasi kulit dapat diatasi dengan agen anti hiperpigmentasi yang beraktivitas dalam menghambat proses sintesis melanin (Pratiwi *et al.*, 2021). Melanin adalah molekul pigmen yang menghasilkan warna, berperan penting dalam melindungi kulit dari radiasi sinar UV, dan menghilangkan bahan kimia beracun (Jayantie *et al.*, 2022).

Untuk menghindari produksi melanin yang berlebihan, maka mekanisme tirosinase perlu dihambat. Adanya inhibitor tirosinase ini, maka akan menghambat reaksi enzimatik dari tirosinase. Tirosinase merupakan enzim yang memiliki peranan penting dalam pembentukan melanin. Tirosinase juga merupakan cara untuk mencegah dan menghambat terjadinya hiperpigmentasi pada kulit. Enzim tirosinase dapat mengkatalisis reaksi hidroksilasi L-3,4-hidroksifenilalanin (L-DOPA) yang dapat diubah menjadi senyawa reaktif yaitu dopakuinon. Dopakuinon merupakan senyawa yang sangat reaktif dan dapat mengalami polarisasi secara spontan sehingga membentuk melanin (Riani *et al.*, 2023).



is yang terjadi dalam melanosom. Melanogenesis adalah proses
1, yang dimulai dari oksidasi tirosin menjadi DOPAquinone dengan
none selanjutnya mengalami autooksidasi menjadi DOPA dan
A juga merupakan substrat tirosinase dan diubah lagi menjadi
tirosinase. Dua tipe melanin yang disintesis dalam melanosom
n feomelanin. Eumelanin merupakan polimer yang tidak larut dan
taman, sedangkan feomelanin merupakan polimer yang larut dan

mengandung sulfur berwarna kuning, merah cerah. Eumelanin terbentuk melalui serial reaksi oksidasi dari dihydroxyindole (DHI) dan dihydroxyindole-2- carboxylic acid (DHICA), yang merupakan produk dari DOPochrome. Feomelanin terbentuk dari DOPAquinone yang akan diubah menjadi cysteinylDOPA atau glutathionylDOPA dengan bantuan cystein atau glutathione. Individu dengan kulit gelap memiliki sebagian besar eumelanin dan sedikit feomelanin (Putri *et al.*, 2018).



Gambar 2. Jalur biosintesis melanin. TYR: tirosin; TRP: tirosin related protein; DOPA,: 3,4- dihydroxyphenylalanine; DHICA: 5,6- dihydroxyindole-2-carboxylic acid; DHI: 5,6 – dihydroxyindole; ICAQ: indole-2-carboxylic acid-5,6-quinone; IQ: indole-5,6-quinone; HHTA: 5- hydroxy-1,4-benzothiazinylalanine (Putri *et al.*, 2018).

Banyak senyawa sintetis telah dibuktikan menunjukkan efek penghambatan terhadap enzim tirosinase dan melanosit pada melanogenesis, seperti merkuri dan hidrokuinon. Namun, senyawa-senyawa ini memiliki efek samping yang berbahaya dalam penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, diperlukan senyawa bioaktif dan tidak berbahaya dari sumber alami dengan aktivitas penghambatan tirosinase (Rauf *et al.*, 2020). Senyawa alam yang memiliki kemampuan untuk menghambat enzim tirosinase, salah satunya ialah senyawa flavonoid dan fenolik. Kemampuan flavonoid



kulit dengan cara menghambat secara langsung aktivitas tirosinase genesis. Senyawa flavonoid menghambat enzim tirosinase dengan kompetitif dengan substratnya. Fenolik diketahui memiliki pengkhat Cu²⁺. Cu²⁺ pada enzim tirosinase bersifat sebagai gisi untuk membantu substrat terikat dengan enzim. Hilangnya mengurangi kemampuan enzim mengikat substratnya sehingga

tidak terbentuk melanin. Antioksidan sebagai penangkap radikal bebas dapat menghambat reaksi oksidasi enzim tirosinase (Furi *et al.*, 2022).

1.2.3. *Vitis vinifera* L.

1.2.3.1. Deskripsi Tumbuhan

Anggur (*Vitis vinifera* L.) merupakan salah satu buah-buahan di Indonesia yang merupakan sumber antioksidan dengan kandungan polifenol dan antosianin yang tinggi. Di Indonesia, buah anggur banyak dikonsumsi karena rasanya yang manis dan memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Beberapa jenis buah anggur itu yang tumbuh subur di Indonesia antara lain anggur Probolinggo, anggur Caroline, dan anggur Bali, lebih sering disebut dengan anggur Buleleng karena banyak ditanam di daerah tersebut dan merupakan jenis buah yang dikenal sebagai buah khas Buleleng (Arwati *et al.*, 2022). Anggur dapat tumbuh dengan baik di Indonesia terutama di daerah Jawa Timur (Probolinggo, Pasuruan, Situbondo), Bali, dan NTT (Kupang) (Lukito dan Indra, 2016). Budidaya anggur di Indonesia umumnya dilakukan di dataran rendah, yaitu pada daerah-daerah yang memiliki intensitas penyinaran tinggi. Tanaman anggur memiliki prospek yang cerah untuk dibudidayakan dan dikembangkan di daerah Palu Sulawesi Tengah, karena melihat potensi agroekologi, ekonomi dan minat masyarakat terhadap buah anggur yang terus meningkat (Suwirto & Basri, 2023)

1.2.3.2. Klasifikasi tumbuhan (Integrated taxonomic information system [ITIS]: *vitis vinifera*, 2023)

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophytina
 Kelas : Magnoliopsida
 Ordo : Vitales
 Famili : Vitaceae
 Genus : *Vitis* L.
 Spesies : *Vitis vinifera* L.

1.2.3.3. Morfologi Tumbuhan

Anggur dikelompokkan dalam kelas dikotil (biji berkeping dua). Daun anggur berbentuk jantung yang mempunyai tepi bergerigi dan tepinya berlekuk atau bercangap. Daunnya mempunyai tulang menjari, ujungnya runcing dan berbentuk bulat hingga lonjong. Jenis *Vitis vinifera*, daunnya tipis, berwarna hijau kemerahan dan tidak berbulu (Herlambang *et al.*, 2021).

Batang anggur dibiarkan tumbuh liar, batang anggur mempunyai cabang yang tidak jauh dari permukaan tanah. Sifat percabangan ini menjadikan anggur sebagai golongan tumbuhan semak. Batang dapat tumbuh dan berkembang hingga diameter lebih dari 10 cm. Awal pertumbuhan, batang anggur selalu mencari penopang, bisa paku atau benda mati. Anggur menggunakan bantuan cabang pembelit sulur untuk tumbuh memanjat. Sulur ini tumbuh dengan membentuk spiral (Herlambang *et al.*, 2021).

Anggur mempunyai perkembangan yang cepat jika tanahnya gembur, bila anggur dapat muncul pada akar ranting. Ini membuat anggur mudah berkembang dengan cara setek atau cangkok dibandingkan dengan biji. Bunga muncul pada akar ranting. Bunganya berbentuk malai. Malai muncul sebagai



kumpulan bunga yang padat. Satu ranting bisa muncul lebih dari satu malai. Setelah bunga pada malai mekar akan tumbuh buah berupa bulatan kecil. Bulatan ini akan berubah warna sesuai dengan jenis tanaman anggur (Herlambang *et al.*, 2021).

Akar tumbuhan anggur termasuk tunggang (*radix primaria*), dan akar cabang (*radix lateralis*) yang berfungsi penyerapan makanan dari tanah. Batang anggur jika dibiarkan tumbuh liar akan memiliki percabangan yang tidak jauh dari permukaan tanah, sehingga sifat inilah yang menjadikan tumbuhan anggur termasuk tumbuhan semak. Daunnya mempunyai daun tunggal, artinya terdiri atas satu helai daun pada satu tangkai daun, berbentuk bulat telur, urat menjari, pangkal daun berlekuk dalam, tidak berbulu dan berwarna hijau, Sulurnya tumbuh pada setiap dua ketiak daun, berurutan, dan diikuti satu ketiak daun dan daun berikutnya tidak bersulur. Bunganya termasuk bunga majemuk karena tiap tangkai bunga terdapat banyak kuntum bunga. Buahnya berisi 80%-90% berisi air, sedangkan 0-5% berupa biji (Purwantiningsih *et al.*, 2012).

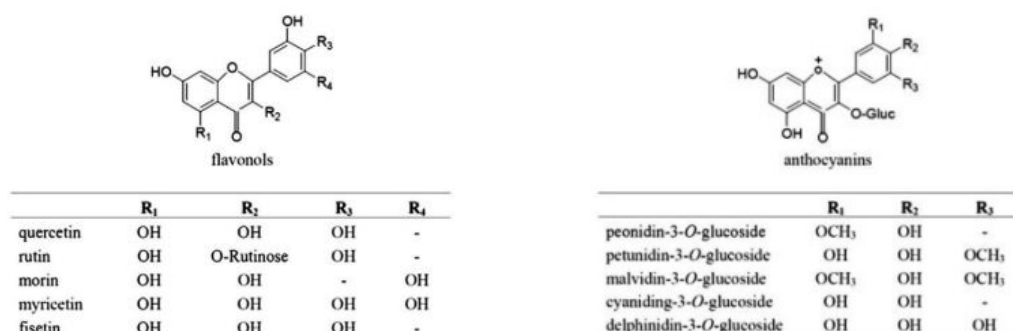
1.2.3.4. Kandungan Kimia

Anggur (*Vitis vinifera* L.) kaya akan senyawa polifenol resveratrol fitokimia. Selain resveratrol, ada zat antioksidan lain di dalam anggur yaitu antosianin (Widagdha & Nisa, 2015). Golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam biji dan buah anggur yaitu alkaloid, flavonoid, karotenoid, saponin, tanin dan terpenoid (Khairunnisa *et al.*, 2022). Anggur merah (*Vitis vinifera* Linn.) mengandung beberapa zat yang bermanfaat bagi tubuh seperti vitamin, mineral dan polifenol termasuk flavonoid, proantosianidin dan prosianidin (Adisakwattana *et al.*, 2019). Anggur merah mengandung banyak senyawa nutrisi diantaranya yaitu resveratrol, proantosianidin, dan prosianidin (Vermitia & Wulan, 2018).

Pemanfaatan buah anggur seringkali hanya memanfaatkan daging buah sedangkan bijinya dibuang. Biji anggur mengandung lemak, protein, karbohidrat, dan 5–8% polifenol tergantung dari varietas. Polifenol yang terdapat pada biji anggur terutama flavonoid yang meliputi asam galat, catechin, epicatechin, gallocatechin, epigallocatechin, dan procianidin yang tinggi. Biji anggur juga mengandung fenol berupa proanthocyanidin (Djoka *et al.*, 2012). Tanaman Anggur mengandung senyawa resveratrol, asam galat, katekin, asam caffeic, asam ferrulic, isorhamnetin, syringetin, laricitrin, polydatin, epigallocatekin (Rahmawaty *et al.*, 2022)

Biji anggur (*Vitis vinifera* L.) Biji anggur umumnya mengandung 74-78% proantosianidin dan kurang dari 6% berat kering ekstrak biji anggur (*Vitis vinifera* L.) mengandung flavonoid. Proantosianidin dalam bentuk senyawa fenolik monomer, seperti katekin, epikatekin, dan epikatekin-3-O-gallat, serta dalam bentuk prosianidin dimer, trimerik, dan tetramerik banyak di biji anggur. Ini dapat bergabung dengan asam galat untuk membentuk ester galat dan akhirnya glikosida. Warna merah dan rasa astringen biji anggur (*Vitis vinifera* L.) dapat mengindikasikan bahwa biji





Gambar 3. Struktur Kimia beberapa senyawa fenolik dari biji anggur
(Perumalla & Hettiarachchy, 2011)

Fenolik dalam anggur diklasifikasikan dalam dua kelompok: flavonoid dan non-flavonoid. Dalam kelompok flavonoid terdapat flavan-3-ols (catechin), flavonol (quercetin) dan anthocyanin. Kelompok nonflavonoid mengandung asam galat, asam ferrulic/hidroksisinamat dan stilbenes (resveratrol). Di antara asam fenolik yang ditentukan dalam kulit anggur, tiga diantaranya: asam ferrulic, quercetin dan resveratrol ditemukan dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan dengan asam fenolik lain yang diukur (asam gentisat, asam caffeic, asam o-cummaric, asam p-cummaric, asam askorbat) (Bunea *et al.*, 2012). Daun anggur yang diperoleh yaitu mengandung senyawa flavonoid, polifenol, kuinon, steroid dan triterpenoid (Nofianti, 2022).

1.2.3.5. Manfaat Tumbuhan

Ekstrak biji dan buah anggur (*Vitis vinifera* L.) memiliki aktivitas farmakologi sebagai antibakteri, antifungi, antikanker, antioksidan dan antihiperlipidemia (Khairunnisa *et al.*, 2022). Anggur merah (*Vitis vinifera*) berpotensi untuk mencegah terbentuknya aterosklerosis (Vermithia & Wulan, 2018). Ekstrak biji anggur dapat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan pasien dengan hiperlipidemia dan obesitas (Adisakwattana *et al.*, 2019). Daun anggur (*Vitis vinifera* L.) memiliki aktivitas antidiabetes (Nofianti, 2022).

Ekstrak biji anggur menunjukkan aktivitas antioksidan kuat dengan menjebak radikal bebas (hidroksil, radikal bebas lipid, molekul besi bebas dan peroksida lipid), menunda oksidasi lemak, menghambat zat utama yang bertanggung jawab menghasilkan radikal bebas turunan oksigen (xanthin oksidase) dan mengurangi konsentrasi H₂O₂ yang dihasilkan oleh stres oksidatif. Kapasitas Ekstrak biji Anggur dalam menangkal radikal bebas 20 kali lebih efektif dibandingkan vitamin E dan 50 kali lebih efektif dibandingkan vitamin C berdasarkan berat/volume (Hassan *et al.*, 2010). Di antara tanaman anggur, biji anggur menunjukkan aktivitas antioksidan tertinggi pada kulit dan dagingnya (Perumalla & Hettiarachchy, 2011).

Ekstrak biji anggur menunjukkan aktivitas antioksidan kuat karena terdapat Resveratrol, yang berperan penting terhadap kanker usus besar dan prostat, penyakit jantung koroner, penyakit degeneratif, penyakit Alzheimer dan infeksi virus / jamur. Senyawa ini juga mampu menunda, memperlambat, atau



menghambat reaksi oksidasi pada manusia, makanan, dengan cara mendonorkan elektron atau transfer atom hidrogen pada radikal bebas.. Antioksidan mudah teroksidasi sehingga sel-sel lain terhindar dari radikal bebas. Kandungan antioksidan pada anggur sebesar 80%. Selain itu, anggur juga memiliki aktivitas anti-alergi, anti-inflamasi, anti-mikroba serta anti kanker (Widagdha & Nisa, 2015). Ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) yang mengandung resveratrol mampu menurunkan jumlah sel neuron yang rusak, menurunkan volume infark, dan memperbaiki fungsi motorik (Lukito & Indra, 2016).

1.2.4. *Paederia foetida*

1.2.4.1. Deskripsi Tumbuhan

Sembukan, kesembukan, atau sering dikenal dengan “daun kentut” merupakan salah satu jenis tanaman obat Indonesia. Tumbuhan ini berasal dari Asia Timur, tetapi sekarang sudah tersebar sebagai tanaman hias di daerah tropis seluruh dunia. Secara ilmiah, tanaman ini disebut sebagai *Paederia scandens*, dan sering juga disebut dengan nama yang lama, *Paederia foetida*. Keterangan nama *foetida* menunjukkan bahwa tumbuhan berbau busuk.. Berdasarkan sejarahnya, nama “*Paederia*” diturunkan dari bahasa Yunani “*Paederos*” yang berarti mata kucing. Sedangkan, sebutan “*sembukan*” umum digunakan oleh masyarakat yang berbahasa Melayu. Di Indonesia, sembukan memiliki sebutan tersendiri untuk masing-masing daerah, misalnya di daerah Sunda dikenal dengan *kehitutan*, di daerah Sumatera dikenal dengan sebutan *daun kentut*, di daerah Ternate dikenal dengan *gumi siki* (Nurchayanti & Wandra, 2012).

1.2.4.2. Klasifikasi Tumbuhan (Integrated taxonomic information system [ITIS]: *Paederia foetida*, 2023)

Kingdom : Plantae
 Divisi : Tracheophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Ordo : Gentianales
 Famili : Rubiaceae
 Genus : *Paederia* L.
 Spesies : *Paederia foetida* L.

1.2.4.3. Morfologi Tumbuhan

Sembukan merupakan jenis tanaman yang tumbuh merambat, membekit, membentuk semak dan semusim. Belitan tanaman ini sangat cepat dan dapat mencapai 5 hingga 10 m. Bunga sembukan tersusun sebagai bunga majemuk dengan panjang 4-30 mm, kelopak berbentuk segitiga, benang sari melekat pada tabung, bakal buah 2 ruang, bakal biji satu kepala putih dua, tabung mahkota bagian dalam berambut, mahkotanya memiliki panjang 10-12 mm, berbulu halus serta berwarna ungu dan putih.



Daun yang berbentuk bulat memanjang berukuran 6 hingga 10 cm, biasanya berbentuk hati atau membulat. Bagian tepi daun rata, ujung lekuk, berambut, pertulangan menyirip, tangkai daun bulat, dan buahnya berbentuk bulat dengan diameter sekitar 5 mm. Batangnya merambat, berdiameter 2-5 mm, akar yang berwarna cokelat dapat tumbuh tegak. Buahnya bulat, berkilat memiliki diameter 4-6 mm dan berwarna putih (Nurchayanti & Wandra, 2012).

1.2.4.4. Kandungan Kimia

Sembukan mengandung alkaloid yaitu a- dan b-paederin. Daun sembugan dapat menghasilkan senyawa aktif indol. Selain indol, sembugan juga menghasilkan beberapa senyawa seperti friedelin 3-1, beta-sitosterol, epifriedelinol, glikosida iridoid, asperulosid, paederosid, skandosid, sitosterol, stigmasterol, gamasitosterol, kampesterol, asam ursolat, asam palmitat, arbutin, asam oleanolat, dan metil merkaptan (Nurcahyanti dan Wandra, 2012). Sembukan memiliki senyawa Scopoletin, Stigmasterol, Sitosterol, Ergost-5-en-3-ol (Tan *et al.*, 2019), lupeol triterpenoid (Dubey *et al.*, 2017).

Kandungan yang terdapat dalam tanaman ini cukup banyak antara lain pada tangkai dan daun sembugan mengandung asperuloside, deacetylas peruloside, scandoside, paederoside, paederosidic acid dan alkaloids gamma-sitosterol, arbutin, oleanolic acid, iridoid, serta minyak menguap (Pratama *et al.*, 2015). Senyawa kimia yang terdapat dalam tumbuhan sembugan (*Paederia foetida* L) yaitu saponin, flavonoid, tanin, glikosida, iridoid, triterpen, asperulin, aukobin dan asam oleanolat. Selain itu, senyawa kimia yang terkandung dalam daun sembugan diantaranya asperuloside, deacetyasperuloside, scandoside, paederosidic acid, gamasitosterol, arbutin, dan minyak atsiri (Alta *et al.*, 2023).

Paederia foetida memiliki senyawa paederolone, paederone, β -sitosterol, paederoside, glucosides, iridoid, asperuloside dan berbagai alkaloids dll. Tanaman ini juga mengandung friedelin, kampesterol, asam ursolat, hentriacontane, hentriacontanol, ceryl alkohol, asam palmitat dan metil merkaptan, asam ellagic, terpenoid dan minyak esensial dll (Patel, 2017). Kandungan senyawa aktif metabolit sekunder yang terdapat dalam sembugan, yaitu glikosida iridoid, asperulosida, deasetilasperulosida, skandosida dan asam paederosida (Abriyanto *et al.*, 2012).

Senyawa bioaktif yang terdapat pada tanaman ialah dl- α -tocopherol, asam n-hexadecanoic, 2-hexyl-1-decanol, stigmastanol, 2-nonadecanone, cholest-8(14)-en-3-ol, 4,4-dimethyl-, (3 β ,5 α)-, stigmast-4-en-3-one, stigmasterol, 1-ethyl-1-tetradecyloxy-1-silasilokheksana, G-sitosterol, stigmast-7-en-3-ol, (3 β ,5 α ,24S)-, α -monostearin, dan scopoletin (Chuan Tan *et al.*, 2020).

1.2.4.5. Manfaat Tumbuhan

Daun sembugan dipakai untuk mengobati penyakit kulit (herpes), peluruh kentut (kaminatif), penyembuh maag, penyembuh disentri, mengatasi sembelit, peluruh dahak (mukolitik), penyembuh batuk (antitusif), peluruh kencing, antirematik, penghilang rasa sakit (analgesik), penambah nafsu makan (stomakik), penyembuh penyakit kulit (pemakaian luar), penghilang racun (detoksifikasi), obat cacing, pereda kejang, anti radang : radang usus besar (proktitis), dan radang telinga tengah (timpanitis). Sembukan juga memiliki aktivitas antioksidan (Nurcahyanti dan Wandra, 2012). Daun sembugan yang memiliki aktivitas antiinflamasi (Pratama *et al.*, 2015).



Tumbuhan obat yang yang bisa dimanfaatkan yaitu sembugan atau yang lebih kita kenal dengan daun kentut merupakan tanaman rakan oleh masyarakat sebagai obat diare atau obat kembung dan juga dapat digunakan sebagai anti inflamasi, antioksidan, sesik (Alta *et al.*, 2023).

1.2.5. Molecular Docking

Molecular docking merupakan suatu prosedur komputasi untuk memprediksikan konformasi protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA), dan ligan yang merupakan molekul kecil atau protein lain. Dengan kata lain, *molecular docking* mencoba untuk memprediksi struktur antarmolekul yang kompleks terbentuk antara dua atau lebih konstituen molekul (Geldenhuis *et al.*, 2006). Uji *in silico* merupakan suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan menggunakan metode simulasi komputer. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk. Kegunaan uji *in silico* adalah memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Hardjono, 2013).

Docking juga menggambarkan suatu proses yang dilakukan oleh dua molekul secara bersamaan dalam ruang tiga dimensi. *Molecular docking* telah memberikan kontribusi yang sangat penting dalam proses penemuan obat selama bertahun-tahun. Salah satu motivasi utama dalam penemuan obat adalah mengidentifikasi kedudukan molekul kecil yang inovatif, menunjukkan afinitas pengikatan yang tinggi, dan selektivitas pada target yang bersamaan dengan suatu kelayakan profil ADME (Adsorbsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi). Merancang obat-obatan memerlukan teknik untuk menentukan dan memprediksi geometri, konformasi, dan sifat elektronik molekul yang kecil (obat dengan berat molekul kurang dari 800) dan makromolekul (reseptor protein) (Krovat *et al.*, 2005).

Secara konvensional yang biasa dilakukan adalah isolasi senyawa yang diduga mempunyai aktivitas dan kemudian diuji dengan enzim yang sesuai dengan aktivitasnya sampai ditemukan senyawa yang sangat potensial. Dengan peran kimia komputasi medisinal dapat menggambarkan senyawa secara tiga dimensi (3D) dan dilakukan komparasi atas dasar kemiripan dan energi dengan senyawa lain yang sudah diketahui aktivitasnya (*pharmacophore query*). Berbagai senyawa turunan dan analog dapat “disintesis” secara *in silico* atau yang sering diberi istilah senyawa hipotetik. Aplikasi komputer melakukan kajian interaksi antara senyawa hipotetik dengan reseptor yang telah diketahui data struktur 3D secara *in silico*. Kajian ini dapat memprediksi aktivitas senyawa-senyawa hipotetik dan sekaligus dapat mengeliminasi senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas rendah (Saifuddin *et al.*, 2014).

In silico ini cakupannya cukup luas, termasuk diantaranya (Geldenhuis *et al.*, 2006) :

1. Studi Docking, dimana merupakan pembelajaran komputasi pada ligan atau obat yang akan berikatan dengan protein target.
2. Formasi Kimia, dimana aktivitas dan struktur berkorelasi dengan menggunakan sarana statistika.
3. Bioinformatika, dimana target obat berasal dari data genom.



yang tersedia untuk desain dan pengembangan obat di dalam dari sumber yang berbeda. Termasuk diantaranya, perusahaan akademik, dan sumber terbuka. Masing-masing sumber ini memiliki, pemilihan perangkat lunak yang sesuai bervariasi untuk tiap penggunaannya. Paket perangkat lunak ini juga berbeda dalam hal dan kemanjuran (Geldenhuis *et al.*, 2006).

1.2.6. Hukum Lipinski

Hubungan struktur aktivitas dengan docking hanya melibatkan sifat elektronik dan sterik. Hukum 5 Lipinski digunakan untuk melihat sifat lipofilisitas. Tahun 1971 Lipinski *et al.* telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar *World Drugs Index*. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air ($\log P$) lebih besar +5 ikatan -H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, lebih besar 5 dan ikatan -H aseptor (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar 10. Analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima (Siswandono *et al* 2018).

1.2.7. Energi Bebas Gibbs ($\Delta G_{\text{binding}}$)

Energi bebas Gibbs ($\Delta G_{\text{binding}}$) merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor androgen. Secara termodinamika, interaksi ligan dan protein dapat terjadi apabila kompleks yang dihasilkan memiliki nilai $\Delta G_{\text{binding}} < 0$. Semakin kecil harga energi ikatan ($\Delta G_{\text{binding}}$), ikatan ligan dengan reseptor semakin stabil. Semakin kecil nilai energi bebas (ΔG) menunjukkan semakin stabil kompleks obat-reseptor tersebut serta makin tinggi afinitas obat tersebut terhadap reseptornya, sehingga penghambatan yang ditunjukkan oleh ligan terhadap protein target semakin efektif (Hasrianti, 2012).

1.2.8. Protein Data Bank (PDB)

Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb>) adalah sebuah dokumen atau kumpulan data eksperimental struktur tiga dimensi dari makromolekul biologis, yang sekarang berjumlah lebih dari 32.500. Terdapat tiga komponen dalam situs ini: *Structural Genomics Initiatives* yang berisi informasi serta penghubung pada masing-masing situs struktur genom, termasuk laporan proses, daftar target, status target, target-target dalam PDB, serta sekuens; *Targets* menyediakan informasi kombinasi target, protokol dan data lain yang menyangkut determinasi struktur protein; dan *Structures* yang menyediakan penilaian proses struktur genom berdasarkan cakupan fungsi genom manusia oleh struktur-struktur dalam PDB, target struktur genom, dan model homologi. *RCSB PDB* bertanggung jawab dalam pengaturan data dalam PDB. Secara umum, *RCSB* berkeinginan untuk menciptakan sumber berdasarkan teknologi modern sehingga data dapat digunakan untuk analisis struktur, yang lebih lanjut dapat digunakan untuk analisis secara biologis. *RCSB* dioperasikan oleh Rutgers, The State University of New Jersey, dan San Diego Supercomputer Center di University of California (Kouranov *et al.*, 2006).



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Balesio Tools

Balesio Tools adalah sebuah web server yang menyediakan kemudahan farmakokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (T) dari suatu senyawa. Hal ini sangat berguna untuk mengurangi uji klinis dari suatu bahan obat. Jika dibandingkan dengan web memiliki nilai prediktif akurasi yang lebih baik. Rentang koefisien

korelasi pearsonnya (Q) antara 0,6-0,9 saat dilakukan tahap validasi silang dan validasi eksternal. Untuk uji *AMES toxicity* memiliki nilai Q sebesar 0,838, *hepatotoxicity* sebesar 0,658 dan *skin sensitization* sebesar 0,81 (Pires et al., 2015).

1.3. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penulisan ini yaitu sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi antara senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* terhadap enzim tirosinase (2Y9X)?
2. Senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* manakah yang memiliki aktivitas optimal terhadap enzim tirosinase (2Y9X)?
3. Bagaimana prediksi toksisitas dan ADME dari kandungan kimia *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera*?

1.4. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah:

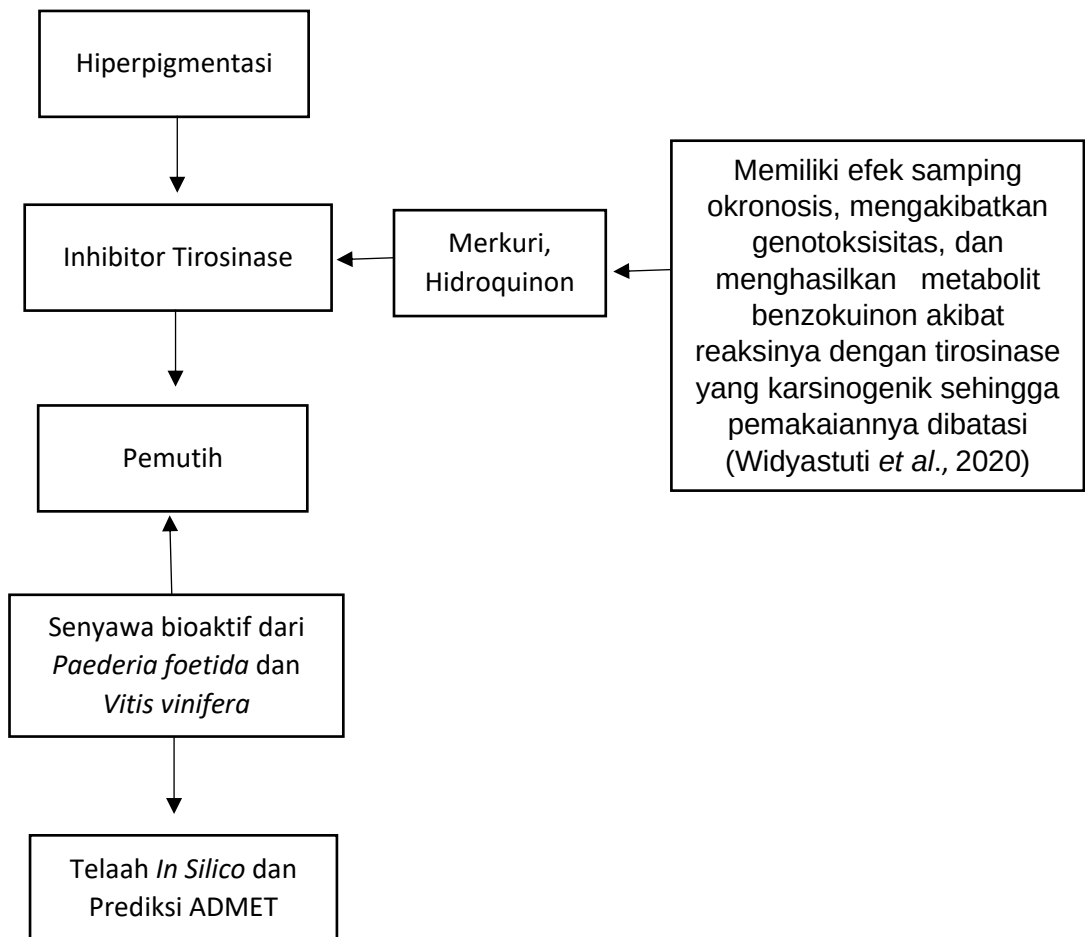
1. Mengetahui model interaksi antara senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* terhadap enzim tirosinase (2Y9X) berdasarkan simulasi *molecular docking*
2. Mengetahui Senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* manakah yang memiliki aktivitas optimal terhadap enzim tirosinase (2Y9X)
3. Mengetahui toksisitas dan bioavailabilitas senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* sebagai kandidat obat anti hiperpigmentasi

1.5. Manfaat Penelitian

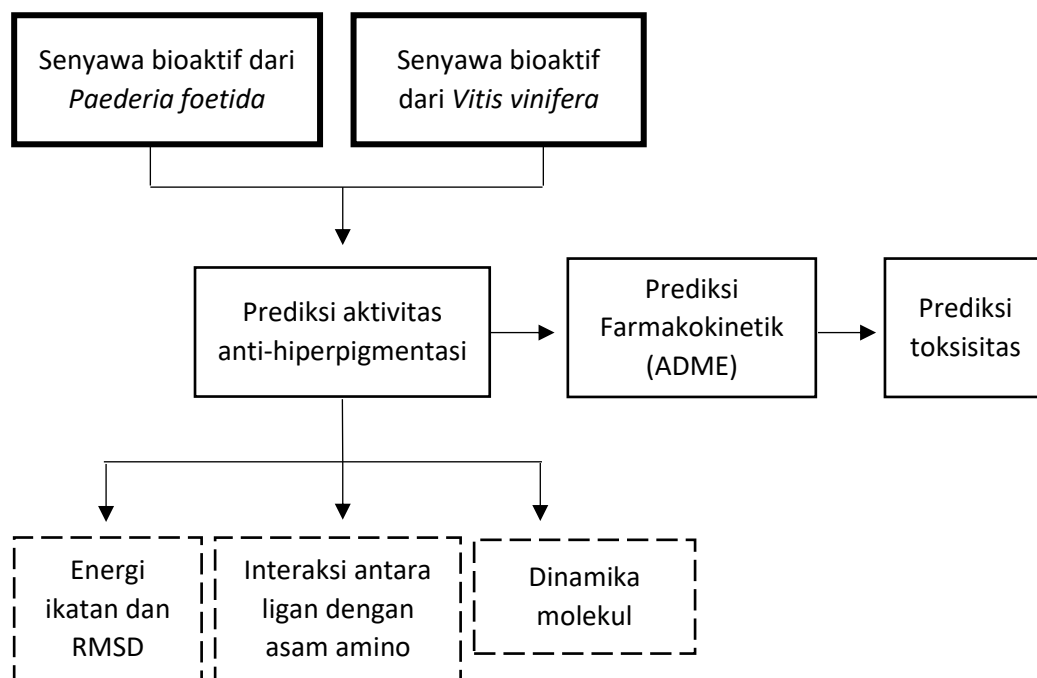
Penelitian ini memberikan informasi tentang Senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* yang berpotensi sebagai inhibitor tirosinase, sehingga kedepannya dapat dikembangkan oleh dunia farmasi sebagai obat inhibitor tirosinase.



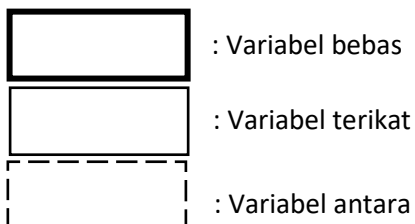
1.6. Kerangka Teori



1.7. Kerangka Konsep



Keterangan:



BAB II METODE PENELITIAN

2.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan secara metode *In Silico*.

2.2. Alat dan Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur 3D enzim tirosinase (kode PDB 2Y9X), struktur 3D dari senyawa aktif *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* yang diperoleh dari hasil studi literatur.

Alat yang digunakan adalah perangkat keras (*hardware*) berupa laptop dengan spesifikasi processor AMD Ryzen 5 3550H with Radeon Vega Mobile Gfx 2.10 GHz, RAM 12,0 GB, dan sistem operasi *Windows 11* 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan ialah yang digunakan ialah *Hyperchem Release*, *USCF-Chimera* yang terhubung dengan *Autodock vina*, *BIOVIA Discovery Studio 2021*, *pKCSM*, *SwissADME*.

2.3. Prosedur Penelitian

2.3.1. Preparasi Protein Target

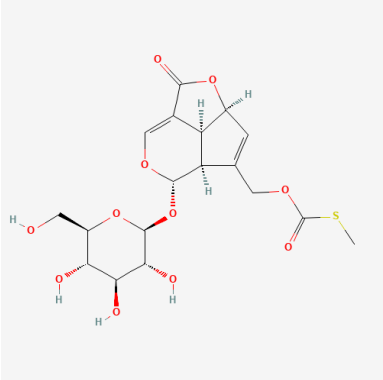
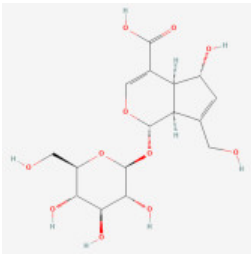
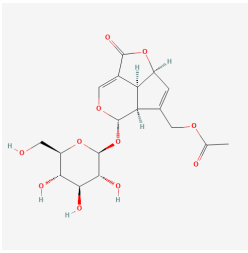
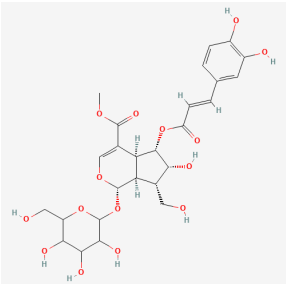
Reseptor target yang digunakan yaitu enzim tirosinase pada manusia dengan kode PDB ID: 2Y9X yang dapat diunduh di Protein Data Bank (PDB) <https://www.rcsb.org/>. Makromolekul diunduh dalam format .pdb. Struktur kristal makromolekul enzim tirosinase yang telah diunduh dari web Protein Data Bank selanjutnya dipreparasi terlebih dahulu dengan menggunakan software USCF-Chimera. Preparasi tirosinase dilakukan dengan memisahkan protein dengan senyawa native ligandnya. Protein perlu dioptimalkan untuk docking dengan cara memilih menu tools > Structure editing > Dock prep (Butt *et al.*, 2020).

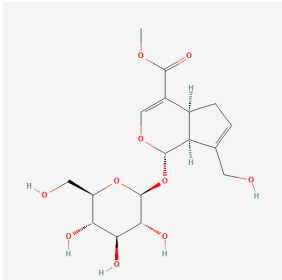
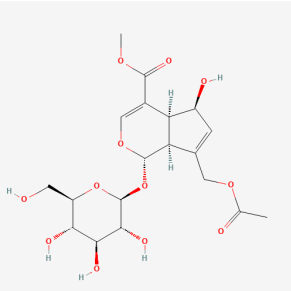
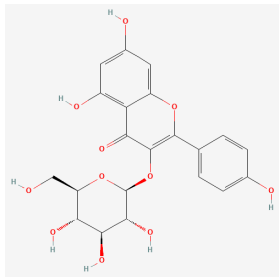
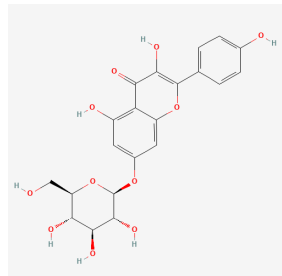
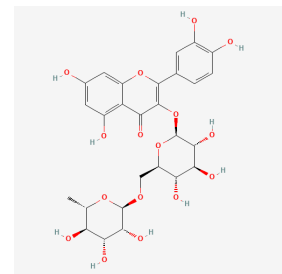
2.3.2. Preparasi Ligan

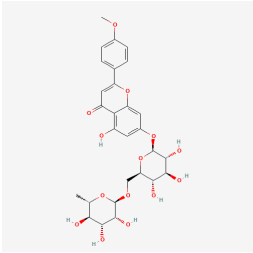
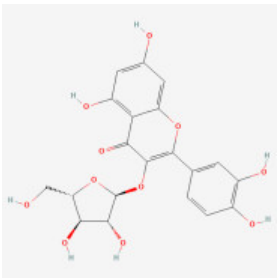
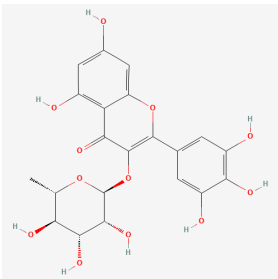
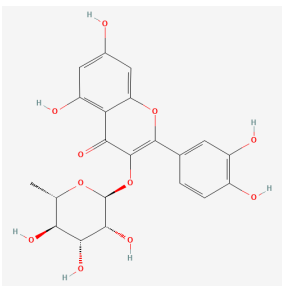
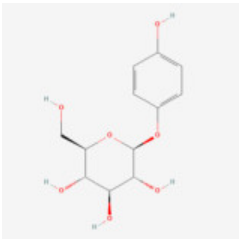
Senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* ditelusuri melalui studi literatur (Tabel 1 dan 2). Struktur senyawa yang diperoleh dibuat dalam bentuk 3D yang disediakan oleh <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Preparasi molekul senyawa dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak USCF-Chimera yang terhubung dengan Autodock Vina. Struktur yang telah dipreparasi selanjutnya akan digunakan sebagai input untuk simulasi penambatan molekuler (Butt *et al.*, 2020).

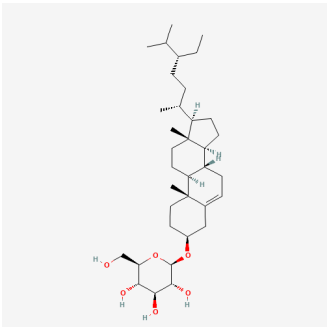
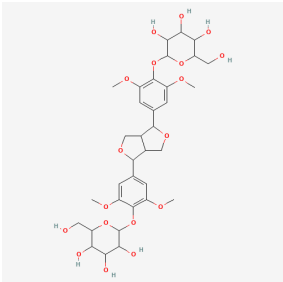
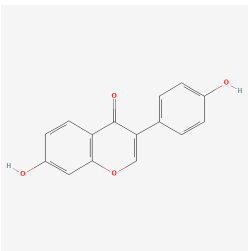
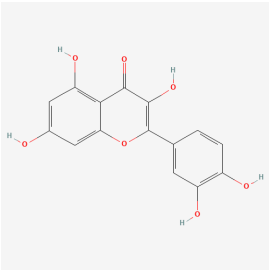
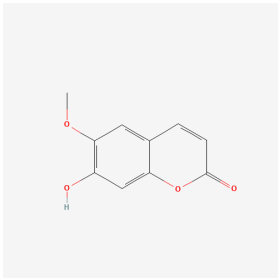


Tabel 1. Senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam *Paederia foetida* (Dutta *et al*, 2023)

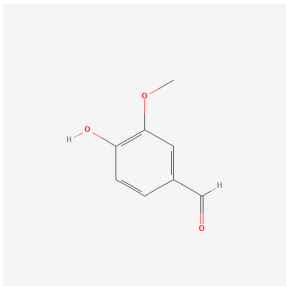
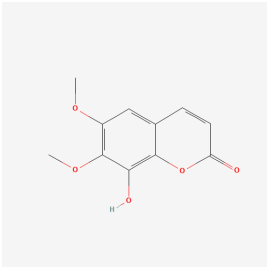
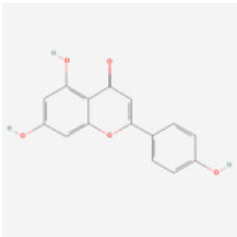
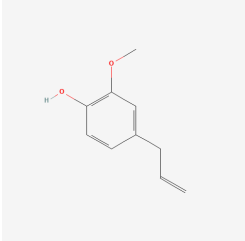
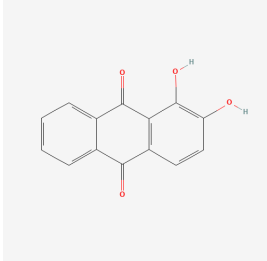
No	Senyawa Aktif <i>Paederia foetida</i>	Rumus Struktur
1	Paederoside	
2	Scandoside	
3	Asperuloside	
	 ide from <i>Nyctanthes</i> (Arbortristoside-B)	

5	Geniposide	
6	Daphylloside	
7	Astragalin	
8	Populnin (kaempferol 7-O-glucoside)	
	 Rutin	

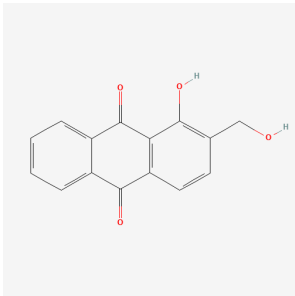
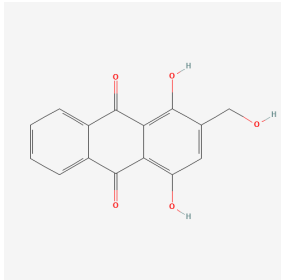
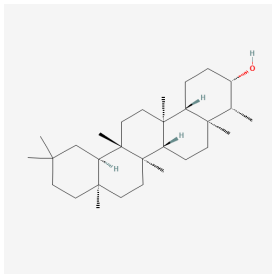
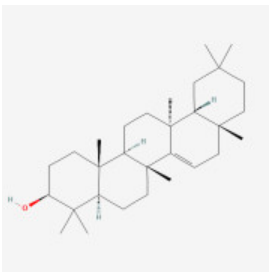
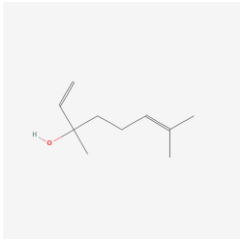
10	Linarin	
11	Guaiaverin (Avicularin)	
12	Myricitrin	
13	Quercitrin	
	 Arbutin	

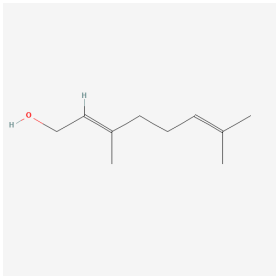
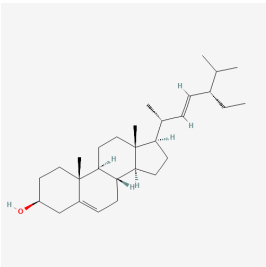
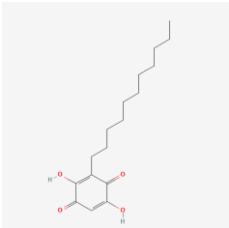
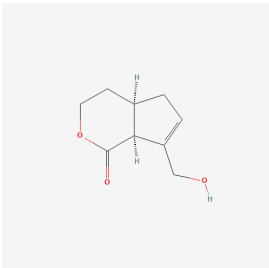
15	Daucosterol (Sitogluside)	
16	Liriodendrin	
17	Daidzein	
18	Quercetin	
	copoletin	



20	Vanillin	
21	Fraxidin	
22	Apigenin	
23	Eugenol	
	Alizarin	

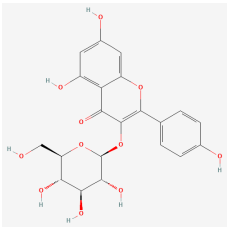
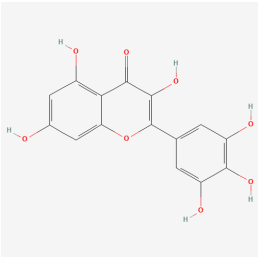
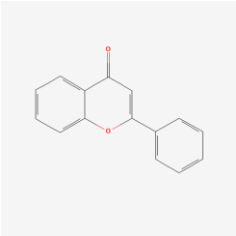
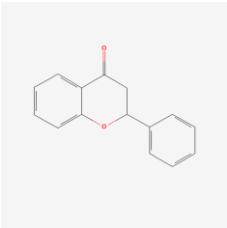
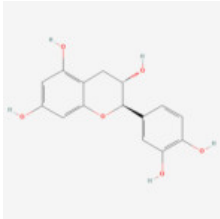


25	Digiferruginol	
26	Digiferrol (1,4-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)anthracene-9,10-dione)	
27	Epifriedelanol	
28	Taraxerol	
 _inalool		

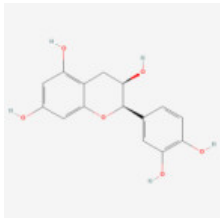
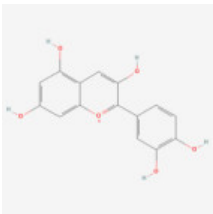
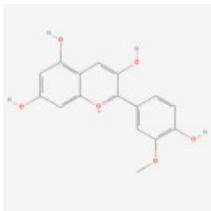
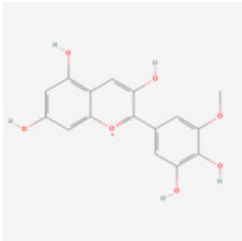
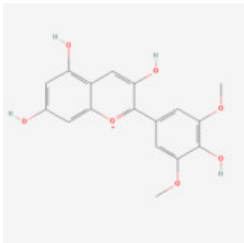
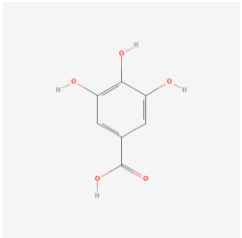
30	Geraniol	
31	Stigmasterol	
32	Embelin	
33	Morindolide	

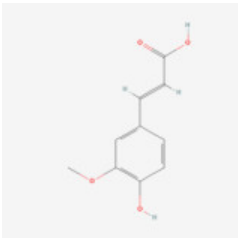
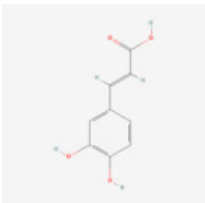
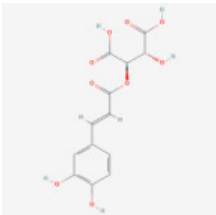
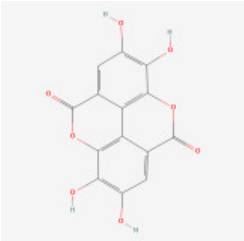
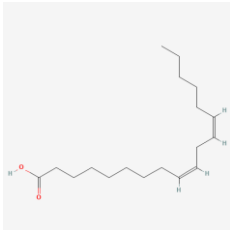
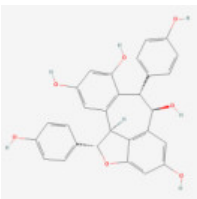


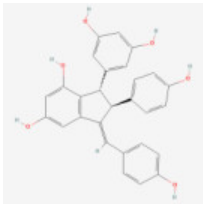
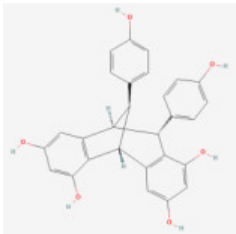
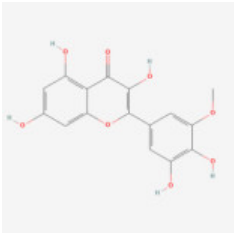
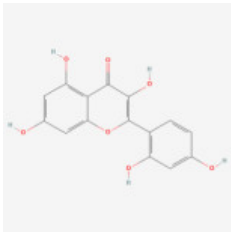
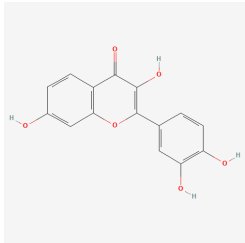
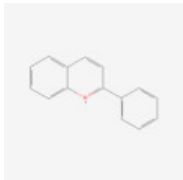
Tabel 2. Senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam *Vitis vinifera* (Nassiri-asl & Hosseinzadeh, 2009 dan Insanu *et al.*, 2021)

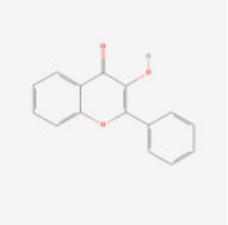
No	Senyawa Aktif <i>Vitis vinifera</i>	Rumus Struktur
1	Kaempferol-3-O-glucoside (Astragalin)	
2	Myricetin	
3	Flavone	
4	Flavanone	
	Catechin (Cianidanol)	



6	Epicatechin	
7	Cyanidin	
8	Peonidin	
9	Petunidin	
10	Malvidin	
		

12	Ferulic acid	
13	Caffeic Acid	
14	Caftaric acid	
15	Ellagic Acid	
16	Linoleic Acid	
 Optimized using trial version www.balesio.com		

18	Ampelopsin D ((1E,2S,3S)-3-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-1-[(4-hydroxyphenyl)methylidene]-2,3-dihydroindene-4,6-diol)	
19	Ampelopsin F (8,16-Bis(4-hydroxyphenyl)tetracyclo[7.6.1.02,7.010,15]-hexadeca-2(7),3,5,10(15),11,13-hexaene-4,6,12,14-tetrol)	
20	Laricitrin	
21	Morin	
22	Fisetin	
 thocyanins (Flavylium)		

24	Flavonol (3-Hydroxyflavone)	
----	-----------------------------	--

2.3.3. Docking

Melakukang docking dengan cara memilih menu Tools > Surface or Binding Analysis > Autodock vina. Setelah itu mengatur ukuran grid box di sisi aktif. Autodock vina berhasil dijalankan, akan muncul kotak dialog yang menggambarkan langkah terakhir dari Docking yaitu outcome/hasil docking yang berupa skor, batas bawah root-mean-square deviasi (RMSD), dan batas atas RMSD (Butt *et al.*, 2020). Validasi metode penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan proses pemisahan reseptor target dengan ligan alami (re-docking), kemudian dilakukan simulasi penambatan molekuler kembali. Keberhasilan dari proses re-docking ini dapat dilakukan dengan mengamati nilai Root Mean Square Deviation (RMSD). Nilai RMSD merupakan parameter yang menunjukkan seberapa besar perubahan interaksi pada struktur kristal sebelum dan sesudah proses re-docking. Suatu parameter dikatakan memenuhi persyaratan validasi metode apabila hasil proses re-docking memiliki nilai RMSD kurang dari 2 Å. Simulasi penambatan molekuler dilakukan untuk mengamati dan mengidentifikasi afinitas dan interaksi yang terjadi antara makromolekul enzim tirosinase dengan molekul yang terkandung dalam *Paederia foetida* dan *Vitis vinifera* (Priani & Fakih, 2021).

2.3.4. Analisis Hasil Simulasi Penambatan Molekuler

Hasil penambatan molekuler kemudian dilakukan identifikasi dan evaluasi terhadap interaksi molekuler yang terjadi antara makromolekul enzim tirosinase dengan molekul senyawa uji berdasarkan nilai energi bebas ikatan. Residu asam amino yang berperan dalam interaksi molekuler yang terbentuk diamati dengan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021 (Priani & Fakih, 2021).

2.3.5. Prediksi Profil Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME)

Prediksi profil adsorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dilakukan terhadap keseluruhan senyawa uji yang digunakan. Prediksi ADME dapat digunakan untuk menentukan bentuk sediaan yang cocok untuk diformulasikan kedepannya, apakah obat cocok dijadikan sediaan oral atau tidak. Kemudian, prediksi profil ADME ini dilakukan dengan menggunakan server web swissADME (<https://www.swissadme.ch>)



pengguna untuk menggambar atau memasukkan data senyawa uji parameter seperti lipofilisitas, kelarutan dalam air, serta aturan (Fakih *et al.*, 2021).

Toksistas Senyawa

Untuk toksistasnya menggunakan *pkCSM Online Tools*. Toksisitas yang diprediksi meliputi *acute toxicity*, *skin sensitization* dan *hepatotoxicity*.