PREDIKSI POTENSI DEPIGMENTASI TOPIKAL SENYAWA TURUNAN RETINOID MENGGUNAKAN STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Oleh :

Citra Nurmakruf

23175233A

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

Januari 2021

PREDIKSI POTENSI DEPIGMENTASI TOPIKAL SENYAWA TURUNAN RETINOID MENGGUNAKAN STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

Derajat Sarjana Farmasi (S. Farm.)

Program Studi Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh :

Citra Nurmakruf

23175233A

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

Januari 2021

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

PREDIKSI POTENSI DEPIGMENTASI TOPIKAL SENYAWA TURUNAN RETINOID MENGGUNAKAN STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Yang disusun oleh :

Citra Nurmakruf

23175223A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 28 Juli 2021

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama,

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping,

apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. 1……
2. apt. Mamik Ponco Rahayu, M.Si. 2……
3. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc. 3……
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. 4……

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim.....

Sebuah langkah usai sudah, satu cita-cita tercapai, kubersujud dihadapan Mu, engkau berikan kesempatan sampai pada saat awal perjuanganku

Segala puji bagi Mu ya Allah …

Alhamdulillah… Alhamdulillahirobbil 'Alamin…

Sujud syukur kupersembahkan kepada Mu ya Allah, atas segala rahmat dan hidayahmu, Engkau telah menjadikan ku manusia yang senantiasa beriman, bersyukur, berpikir, berilmu, serta bersabar dalam menjalani hidup

Semoga keberhasilan ini menjadi satu langkah awal untuk meraih cita-citaku. Hanya pada Mu tempat aku mengadu dan mengucapkan syukur. Sholawat dan salam selalu terlimpahkan keharibaan Rasulullah Muhammad SAW

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Bapak Sukardi dan Ibu Indrati Astuti selaku orang tua saya yang selalu memberikan semangat, teladan bagi hidup saya dan sangat saya cintai.
2. Dewi Nur Hayati dan Anggita Nur Hidayah selaku adik kandung sekaligus sahabat yang menemaniku sejak kecil.
3. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku dosen pembimbing tugas akhir saya, dan juga sebagai orang tua kedua setelah orang tua saya.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 07 Juli 2021

Citra Nurmakruf

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas maghfirah dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **"PREDIKSI POTENSI DEPIGMENTASI TOPIKAL SENYAWA TURUNAN RETINOID MENGGUNAKAN STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS"**. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penelitian skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. apt. RA. Oetari, SU., MM., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, kesabaran dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
4. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, kesabaran dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Selaku tim penguji yang telah memberikan saran dan kritik untuk perbaikan skripsi ini.
6. Dosen dan karyawan serta teman seprofesi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan kepada penulis.
7. Bapak/Ibu di perpustakaan yang telah banyak memberi bimbingan dan membantu selama penelitian.
8. Ayah, Ibu dan Adikku yang selalu memberikan kasih sayang, semangat, dan doa yang tiada henti serta dukungan baik moral maupun material. Kasih sayang yang kalian berikan sungguh tak ternilai.

9. Teman seperjuangan dalam penelitian ini yaitu Agatha Ria Budiyana dan Lestari Rahayu yang senantiasa dengan sabar menemani, membimbing dan memberi dukungan.
10. Putri Asih Susilowati, Rizky Bimantara, Carollus Axellino, Adinda Dwi Rangga Wijaya, Dwi Shinta, Vellyas, Ayuk, Kadek Violanita, Nurul, Nia, Septi, dan Veronica serta teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu-satu yang selalu mendukung penuh dan memberikan doa yang tiada henti yang selalu bersedia menjadi pendengar yang baik dan penghibur dikala penat.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu tersusunnya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberi sumbangan pengetahuan khususnya di Program Studi Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta dan pembaca pada umumnya.

Surakarta, 07 Juli 2021

Citra Nurmakruf

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL……i
PENGESAHAN SKRIPSI ii
PERSEMBAHAN iii
DAFTAR ISI vii
DAFTAR TABEL x
DAFTAR GAMBAR xi
DAFTAR LAMPIRAN xi
DAFTAR SINGKATAN xii
INTISARI xiv
ABSTRACT xv
BAB I PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang Masalah 1
B. Perumusan Masalah 4
C. Tujuan Penelitian 4
D. Manfaat Penelitian 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 5
A. Hiperpigmentasi 5
1. Definisi hiperpigmentasi 5
2. Jenis penyakit hiperpigmentasi 6
3. Penyebab hiperpigmentasi 7
4. Pengobatan 9
B. Enzim Tirosinase 10
1. Definisi 10
2. Mekanisme enzim tirosinase dalam melanogenesis 10
C. Mekanisme Agen Depigmentasi 12
D. Retinoid dan Turunannya 13
E. Kimia Komputasi 15
F. Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) 16
1. Model pendekatan HKSA Free-Wilson 16

2. Model Pendekatan HKSA Hansch 17
G. Analisis Statistik 17
1. Analisis regresi MLR 17
2. Validasi internal dan eksternal persamaan HKSA 18
H. Deskriptor 20
1. Deskriptor hidrofobik 20
2. Deskriptor elektronik 20
3. Deskriptor sterik 21
I. Landasan Teori 21
J. Keterangan Empiris 23
BAB III METODE PENELITIAN 25
A. Populasi dan Sampel 25
1. Populasi 25
2. Sampel 25
B. Variabel Penelitian 25
1. Identifikasi variabel utama 25
2. Klasifikasi variabel utama 26
3. Definisi operasional variabel utama 26
C. Alat dan Bahan 28
1. Alat 28
2. Bahan 28
D. Jalannya Penelitian 28
1. Pemodelan struktur senyawa turunan retinoid 28
2. Rekapitulasi data 28
3. Perhitungan deskriptor 29
4. Pembagian data untuk validasi 29
E. Analisis Hasil 29
1. Analisis regresi MLR 30
2. Validasi persamaan HKSA 30
3. Analisis kriteria statistik model persamaan matematis 30
4. Perancangan senyawa baru 31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 34
A. Pemodelan Struktur dan Rekapitulasi Data 34

B. Perhitungan Deskriptor 34
C. Analisis regresi MLR 36
D. Validasi Model Persamaan 38
1. Validasi internal 38
2. Validasi eksternal 39
E. Rancangan Senyawa Baru 40
BAB V PENUTUP 44
A. Kesimpulan 44
B. Saran 44
DAFTAR PUSTAKA 45

DAFTAR TABEL

1. Pigmentasi kulit, Fitzpatrick scale dan resiko sinar UV 5
2. Data IC50 depigmentasi eksperimen 15
3. Deskriptor yang mewakili parameter hidrofobik, elektronik dan sterik sesuai dengan pendekatan Hansch 21
4. Data senyawa training sets dan test sets..... 25
5. Hasil rekapitulasi data..... 29
6. Hasil perhitungan deskriptor..... 36
7. Hasil pemodelan persamaan HKSA..... 38
8. Deskriptor dan parameter statistik model HKSA terpilih..... 39
9. Hasil prediksi aktivitas IC50 depigmentasi modifikasi pada R1 42

DAFTAR GAMBAR

1. Mekanisme radiasi UV mempengaruhi kulit 8
2. Jalur biosintesis melanin 12
3. Struktur senyawa-senyawa turunan retinoid 14
4. Skema Topliss untuk senyawa aromatik 31
5. Skema Topliss untuk senyawa alifatik 32
6. Skema penelitian 33
7. Hubungan antara nilai aktivitas eksperimen dan hasil prediksi berdasarkan persamaan 38
8. Senyawa *methyl 4-oxo retinoate* 41
9. Letak rantai samping yang dimodifikasi 41

DAFTAR LAMPIRAN

1. Hasil Penggambaran Turunan Retinoid 50
2. Hasil Regresi Pemodelan Struktur 51
3. Hasil Seleksi Model Persamaan dengan Nilai R yang memenuhi 118
4. Hasil Validasi Silang..... 121
5. Gambar Struktur Senyawa Baru Turunan Retinoid 122
6. Hasil prediksi IC50 depigmentasi senyawa modifikasi pada R1 atau R2 atau R3 126

DAFTAR SINGKATAN

3D	*Tiga Dimensi*
α-MSH	*alpha-Melanocyte Stimulating Hormone*
β-FGH	*beta- Melanocyte Stimulating Hormone*
ACTH	*Adrenocorticotropic hormone*
AM1	*Austin Model 1*
ATF-2	*Activating Transcription Factor-2*
BER	*Base Excision Repair*
BM	*Berat Molekul*
BPOM RI	*Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia*
DA	*Depigmenting Agent*
DHI	*Dihydroxyindole*
DHICA	*Dihydroxyindole Carboxylic Acid*
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*
DOPA	*Dihydroxyphenylalanine*
DQ	*Dihydroxyphenylalanine Quinon*
HF	*Hatre Fock*
HKSA	*Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas*
HOMO	*Highest Occupied Molecular Orbitals*
HPLC	*High Performance Liquid Chromatography*
LOO	*Leave One Out*
LUMO	*Lowest Unoccupied Molecular Orbitals*
MitF	*Microphthalmia Transcription factor*
MLR	*Multiple Linear Regression*
MTT	*Multi Tie Tamper*
NER	*Nucleotide Excision Repair*
NF_KB	*Nuclear Factor Kappa-Light-ChainEnhancer of Activated B Cells*
Nm	*Nanometer*

NMR	*Nuclear Magnetic Resonance*
Nrf2	*Nuclear Respiratory Factor-2*
NSAID	*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*
OCHEM	*Online Chemical Modeling Environment project*
PRESS	*Predicted Residual Sum of Square*
QSAR	*Quantitative Structure and Activity Relationship*
SE	*Standard Error*
TRP	*Tyrosine Related Protein*
USF-1	*Upstream Stimulatory Factor-1*
UV	*Ultraviolet*
UVA	*Ultraviolet A*
UVB	*Ultraviolet B*
Vol	*Volume Van der Waals*
WHO	*World Health Organization*

INTISARI

NURMAKRUF, C., 2021, PREDIKSI POTENSI DEPIGMENTASI TOPIKAL SENYAWA TURUNAN RETINOID MENGGUNAKAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS (HKSA), SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Turunan retinoid terbukti memiliki potensi depigmentasi yang baik, meskipun jendela terapinya lebih sempit karena toksisitas yang lebih tinggi. HKSA dilakukan pada senyawa turunan retinoid sebagai kandidat agen depigmentasi topikal baru. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan persamaan HKSA yang dapat dijadikan sebagai model untuk memprediksi aktivitas depigmentasi dari senyawa turunan retinoid sehingga didapatkan rancangan senyawa turunan retinoid yang memiliki aktivitas depigmentasi yang lebih baik.

Penelitian ini menggunakan delapan senyawa turunan retinoid yang telah memiliki aktivitas depigmentasi eksperimen yang dibagi dua kelompok yaitu *training sets* dan *test set*. Senyawa dioptimasi dan dihitung nilai deskriptornya dengan web OCHEM. Nilai deskriptor dan aktivitas depigmentasi dari senyawa *training sets* diregresikan menggunakan *PSPP 1.4.1* dengan metode enter. Deskriptor yang berpengaruh adalah MW, Homo, dan Lumo.

Persamaan HKSA yang diperoleh yaitu IC50 depigmentasi = 203,6 + (0,19*MW) + (31,01*Homo) – (25,91*Lumo) dengan kriteria statistik R = 1; R^2 = 1; $F_{hitung/tabel}$ = 38,69; q^2 = 0,96; dan $R^2_{prediksi}$ = 0,7519. Modifikasi yang dilakukan belum mendapatkan senyawa dengan hasil prediksi aktivitas depigmentasi yang lebih baik.

Kata Kunci: Senyawa turunan retinoid, Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA), deskriptor, IC50 depigmentasi

ABSTRACT

NURMAKRUF, C., 2021, POTENTIAL PREDICTION OF TOPICAL DEPIGMENTATION OF RETINOID DERIVATIVES USING QUANTITATIVE OF STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP (QSAR), SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Retinoid derivatives have been shown to have good depigmenting potential, although the therapeutic window is narrower due to their higher toxicity. Quantitative structure and activity relationship studies were conducted on retinoid-derived compounds as candidates for new topical depigmenting agents. The purpose of this study was to obtain the HKSA equation that can be used as a model to predict depigmentation activity of retinoid derivative compounds in order to obtain a design of retinoid derived compounds that have better depigmentation activity.

This study used eight retinoid-derived compounds that had experimental depigmentation activity which were divided into two groups, namely training sets and test sets. Compounds were optimized and descriptor values were calculated using the OCHEM web. The descriptor value and depigmentation activity of the training set compounds were regressed using PSPP 1.4.1 using the enter method. The influential descriptors are MW, HOMO, and LUMO.

QSAR equation obtained was IC50 depigmentation = 203,6 + (0,19*MW) + (31,01*HOMO) – (25,91*LUMO) with statistical criteria R = 1; R2 = 1; Fcount/table = 38.69; q2 = 0.96; and R2 prediction = 0.7519. The modifications made have not yet obtained compounds with better predictive results of depigmentation activity.

Keywords: Retinoid derivative compounds, Quantitative Structure and Activity Relationship (QSAR), descriptors, IC50 depigmentation.

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kulit adalah bagian tubuh terluar yang mempunyai fungsi sebagai tameng yang melindungi tubuh dari sinar UV, bakteri maupun virus. Kusumawati, *et al.* (2020) menyatakan bahwa kulit idaman bagi banyak orang terutama wanita adalah kulit yang sehat, bersih dan cerah. Menurut Nugraha *et al.* (2018) kepercayaan diri seseorang menurun karena memiliki kulit yang lebih gelap karena beranggapan bahwa dasar penampilan yaitu memiliki kulit yang cerah. Sehingga banyak orang yang melakukan usaha untuk mencerahkan warna kulit, salah satunya dengan menghambat proses pembentukkan melanin (Lloyd *et al*. 2011).

Warna coklat pada kulit diperoleh dari melanin yang berfungsi untuk memproteksi kulit dari paparan sinar ultraviolet (UV). Mekanisme pembentukan melanin disebut melanogenesis dengan enzim tirosinase sebagai biokatalis. Fais *et al*. (2009) menyatakan bahwa enzim tirosinase berfungsi sebagai biokatalis pada mekanisme pembentukan hidroksilasi tirosin menjadi L-DOPA dan oksidasi L-DOPA menjadi DOPA*quinone*. Senyawa DOPA*quinone* secara spontan membentuk melanin karena mempunyai kereaktifan yang sangat tinggi dan dapat dipolimerisasi (Costin *et al.* 2007). Peningkatan aktivitas enzim tirosinase yang dipicu oleh paparan sinar UV menyebabkan meningkatnya proses pembentukan melanin. Menurut Hindun (2017) sintesis melanin yang meningkat merupakan penyebab terjadinya hiperpigmentasi.

Laksmiani *et al.* (2019) menyatakan bahwa hiperpigmentasi merupakan suatu proses yang menyebabkan kulit menjadi gelap karena meningkatnya produksi melanin. Kondisi ini paling umum dialami oleh orang-orang di Asia (Kurita *et al.* 2009). Agen depigmentasi dengan aktivitas inhibisi enzim tirosinase banyak dikembangkan sebagai pengobatan hiperpigmentasi. Ebanks *et al.* (2009) menyatakan bahwa menghambat aktivitas tirosinase dapat mengurangi efek penggelapan kulit sehingga kecerahan kulit dapat meningkat.

Di masa sekarang banyak produk pencerah kulit yang beredar luas dengan

berbagai bahan aktif yang dapat berfungsi sebagai inhibitor tirosinase antara lain: hidroquinon, merkuri, arbutin dan asam kojat. Menurut Nugraha *et al.* (2018) penggunaan hidrokuinon, asam azelaik dan asam kojat pada produk pencerah kulit dalam jangka panjang menyebabkan iritasi, rasa terbakar pada kulit, kanker kulit, alergi akut, dan dermatitis. Namun sejak tahun 2008 ternyata penggunaan hidrokuinon sebagai pencerah wajah sudah dilarang oleh BPOM RI. Indriaty *et al*. (2018) menyatakan bahwa penggunaan merkuri anorganik berkisar 1-10% pada produk krim pemutih kulit digunakan sebagai bahan pemucat warna kulit namun pada tahun 2011 zat tersebut dilarang penggunaannya oleh WHO karena derajat toksisitasnya sangat kuat terhadap organ-organ ginjal, saraf dan otak.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Permadi *et al.* (2020) mengenai studi HKSA yang valid berhasil menghubungkan antara aktivitas senyawa sebagai inhibitor tirosinase dan struktur kimia senyawa *kojyl thioether*. Dalam penelitian tersebut menggunakan beberapa deskriptor. Deskriptor elektronik diwakili dengan energi total (E), momen dipol (Dipol), energi muatan bersih atom (q), panas pembentukan (HF), energi ikatan (Eik), energi isolasi atom (Eis), energi elektronik (Eele), interaksi inti (Eint), energi HOMO (HOMO), dan energi LUMO (LUMO). Penggunaan deskriptor elektronik di atas terbukti mendapatkan hasil yang cukup memuaskan. Deskriptor sterik diwakili dengan massa (BM) karena dapat mengetahui bentuk, ukuran, dan kompleksitas molekul suatu senyawa. Deskriptor hidrofobik diwakili oleh koefisien partisi (log P) dan volume van der waals (Vol) karena dapat memprediksi distribusi obat dalam tubuh.

Ada beberapa senyawa yang dapat digunakan sebagai pengganti hidroquinon, salah satunya yaitu retinoid. Beberapa senyawa turunan retinoid yang pernah diteliti antara lain *methyl-* dan *t-butyl-4-oxo retinoate*, arbutin retinoate dan *retinoic acid* terbukti memiliki depigmentasi terbaik potensial sesuai dengan rasio antar IC50 untuk uji MTT dan untuk konten melanin. *Retinaldehyde, 4-hydroxy retinaldehyde* dan *methyl-4 hydroxy retinoate* memiliki potensi depigmentasi yang baik juga, meskipun jendela terapinya lebih sempit karena toksisitas yang lebih tinggi (Sorg *et al*. 2020). Maka perlu dikembangkan kelas

baru agen depigmentasi yang lebih berguna dengan kimia komputasi yang dinilai lebih efisien dan efektif dalam menemukan dan pengembangan obat baru. Studi komputasi memanfaatkan hasil kimia teori yang dikombinasi dengan operasi program komputer.

Zhang *et.al*. (2017) menyatakan bahwa metode *in silico* (komputasi) adalah salah satu metode yang dapat digunakan untuk mendesain suatu senyawa yang poten dan selektif. Biaya yang lebih murah dan lebih cepat untuk mendapatkan hasil adalah kelebihan dari metode *in silico*. Prediksi toksisitas yang mulai dikembangkan menggunakan metode komputasi dalam penelitian ilmiah. Menurut Yeni (2018) metode komputasi yang sering digunakan yaitu penambatan molekul (*molecular docking*) dan HKSA. HKSA adalah model persamaan dari parameter sifat fisikokimia senyawa uji yang telah diolah secara statistik melalui metode regresi linier berganda (Sealy, 2018). Arba *et al*. (2016) menyatakan bahwa model pendekatan HKSA Hansch merupakan model pendekatan yang menghubungkan struktur kimia dengan aktivitas biologi suatu turunan senyawa dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter sifat fisika kimia dari substituen. Hubungan matematis antara karakteristik fisikokimia dengan aktivitas biologis pada suatu seri turunan senyawa tertentu dapat digambarkan oleh suatu model persamaan HKSA.

Studi pemodelan HKSA senyawa turunan retinoid dengan pendekatan Hansch untuk memperoleh model HKSA dilakukan atas dasar uraian di atas. Modifikasi struktur turunan retinoid dilakukan berdasarkan model HKSA yang telah terbentuk untuk memprediksi potensinya sebagai agen depigmentasi topikal baru. Penelitian mengenai HKSA senyawa turunan retinoid sebagai agen depigmentasi melalui aktivitas penghambatan melanin hingga saat ini belum dilakukan. Senyawa agen depigmentasi yang lebih baik dari senyawa sebelumnya diharapkan dapat dihasilkan dari perancangan senyawa baru.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan dalam penelitian ini adalah :

Pertama, bagaimanakah persamaan HKSA yang dapat dijadikan sebagai model untuk memprediksi agen depigmentasi baru melalui perhitungan deskriptor dari senyawa turunan retinoid?

Kedua, bagaimana struktur rancangan senyawa turunan retinoid yang memiliki aktivitas depigmentasi lebih baik?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

Pertama, untuk mendapatkan persamaan HKSA yang dapat dijadikan sebagai model untuk memprediksi agen depigmentasi baru melalui perhitungan deskriptor dari senyawa turunan retinoid.

Kedua, untuk memperoleh rancangan senyawa turunan retinoid dengan aktivitas depigmentasi lebih baik.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, informasi dan wawasan kepada seluruh lapisan masyarakat tentang senyawa baru turunan retinoid untuk mengatasi masalah hiperpigmentasi kulit. Penelitian ini diharapkan berguna bagi peneliti lain sebagai acuan atau tambahan informasi dalam melakukan penelitian mengenai pengobatan hiperpigmentasi kulit.