

BAB I. PENDAHULUAN

Penuaan (*aging*) merupakan proses kompleks yang ditandai akumulasi kerusakan sel akibat stres oksidatif dari radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan senyawa nitrogen reaktif (Kanfi et al., 2012). Radikal bebas merusak DNA, protein, dan lipid, menyebabkan disfungsi seluler hingga kematian sel (Alifah dan Susilawati, 2018). Sirtuin, kelas protein deasetilase bergantung NAD⁺, memainkan peran kritis dalam regulasi penuaan melalui pemeliharaan stabilitas genom, metabolisme energi, dan respons stres. Namun, ekspresi berlebihan sirtuin (misal SIRT2, SIRT5, dan SIRT6) dalam kondisi patologis seperti kanker atau gangguan metabolik justru mempercepat penuaan dengan menghambat apoptosis dan mengganggu homeostasis seluler (López-Otín et al, 2013; Zhang et al, 2017). Inhibisi selektif sirtuin dalam konteks ini menjadi strategi untuk memulihkan fungsi seluler yang sehat. Studi senyawa bahan alam telah mendapat perhatian yang meningkat dalam penelitian terkait penuaan sel (Khare et al, 2015).

Ekstrak daun *Moringa oleifera* (kelor) telah menunjukkan aktivitas sitotoksik tanpa efek samping yang dilaporkan pada manusia. Studi terdahulu mengungkapkan bahwa ekstrak air, hidroalkohol, dan alkohol dari daun kelor memiliki sifat antisitotoksik, analgesik, antiinflamasi, antihipertensi, radioprotektif, dan imunomodulator. Kandungan flavonoid seperti kuersetin, kaempferol, dan myricetin pada daun kelor berperan dalam menghambat jalur pensinyalan seluler seperti MAPK, ERK 1/2, JNK, dan PKC, yang terkait dengan induksi apoptosis sel kanker (Leone et al., 2015). Untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif kelor sebagai agen anti-aging melalui inhibisi protein sirtuin, penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* berbasis penambatan molekuler (*molecular docking*). Metode ini memungkinkan simulasi interaksi antara senyawa bioaktif (ligan) dengan target protein sirtuin guna memprediksi afinitas pengikatan dan mekanisme inhibisi (Pinzi dan Rastelli, 2019).

Moringa oleifera merupakan tumbuhan yang umum ditemukan di Asia dan Afrika, tergolong family Moringaceae (Vergara-Jimenez et al., 2017). Tumbuhan ini dipercaya memiliki kandungan tinggi senyawa bioaktif. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa tanaman kelor bermanfaat menyembuhkan 24 penyakit metabolik kronis (Basri et al,

2021). Umumnya bagian tanaman yang paling banyak digunakan adalah bagian daun, kaya akan vitamin, karotenoid, polifenol, asam fenolik, flavonoid, alkaloid, glukosinolat, isotiosianat, tannin, dan saponin (Leone et al, 2015). Kandungan senyawa bioaktif kelor seperti kuersetin, asam klorogenat, dan rutin memiliki kemampuan struktural untuk berikatan dengan domain fungsional sirtuin. Kuersetin, misalnya, dilaporkan memodulasi ekspresi gen terkait umur panjang (FOXO3 dan SIRT1) serta berpotensi menghambat aktivitas SIRT2/SIRT5 yang hiperaktif pada sel kanker (Pavlović et al, 2020). Selain efek antioksidannya, senyawa ini dapat bertindak sebagai modulator selektif sirtuin, menghambat aktivitasnya dalam kondisi patologis tanpa mengganggu fungsi fisiologis pada jaringan normal (Mbikay, 2012). Meskipun studi terdahulu fokus pada efek antioksidan kelor untuk penuaan kulit (ias Natanael et al, 2021), namun mekanisme molekulernya dalam memodulasi sirtuin pada tingkat seluler masih terbatas.

Penelitian ini menggunakan simulasi *molecular docking* untuk menganalisis interaksi senyawa bioaktif kelor (kuersetin, kaempferol, myricetin) dengan situs katalitik SIRT2, SIRT5, dan SIRT6. Afinitas pengikatan dan stabilitas kompleks ligan-protein dibandingkan dengan senyawa anti-aging konvensional seperti niacinamide, AHA, dan ceramide. Analisis farmakokinetik (*ADMET*) dan *druglikeness* juga dilakukan untuk menilai kelayakan senyawa tersebut sebagai kandidat obat. Hasil simulasi diharapkan mengungkap mekanisme inhibisi sirtuin oleh senyawa kelor, sekaligus membuka peluang pengembangan terapi anti-aging berbasis tanaman yang aman dan efektif.

Penggunaan bahan kimia sintetik seperti asam retinoat dan AHA dalam kosmetik anti-aging sering dikaitkan dengan efek samping seperti iritasi kulit, fotosensitifitas, hingga risiko teratogenik (Ramos-e-Silva et al, 2013). Senyawa alami dari kelor memiliki khasiat yang lebih aman dengan aktivitas ganda, yaitu menetralkan radikal bebas melalui sifat antioksidan dan memodulasi jalur penuaan seluler via inhibisi sirtuin. Studi ini tidak hanya memperkaya pemahaman tentang mekanisme *anti-aging* kelor tetapi juga mendorong pengembangan formulasi kosmetik atau nutraceutical berbasis sirtuin yang presisi dan minim risiko.

Berdasarkan latar belakang maka dapat dirumuskan suatu permasalahan penelitian sebagai berikut :

1. Senyawa aktif manakah dari daun kelor (*Moringa oleifera*) yang mempunyai efek sebagai *anti – aging* ?
2. Bagaimana profil farmakokinetik menggunakan SwissADME dari senyawa isolat daun kelor (*Moringa oleifera*) ?

Adapun tujuan penelitian ini adalah:

- Mengidentifikasi senyawa bioaktif dalam *Moringa oleifera* yang memiliki potensi sebagai agen anti-aging.
- Mengevaluasi interaksi senyawa bioaktif *Moringa oleifera* dengan protein Sirtuin (SIRT2, SIRT5, dan SIRT6) melalui penambatan molekuler.
- Menganalisis profil farmakokinetik dan sifat *druglikeness* senyawa bioaktif menggunakan SwissADME.
- Membandingkan efektivitas senyawa bioaktif *Moringa oleifera* dengan agen anti-aging lain seperti *niacinamide*, *AHA*, dan *ceramide*.

