



Potensi Senyawa Turunan Xanton dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Inhibitor Protein *Mycobacterium tuberculosis*: Studi *In Silico*

Nissa Maftucha^{1*}, Rosario Trijuliamos Manalu¹, Rika Amelia¹, Petra Cordia¹, Regina Bupu¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta, Indonesia

INFO ARTIKEL

ABSTRAK

Sejarah artikel:

Penerimaan naskah: 23 September 2021
Penerimaan naskah revisi: 07 Juni 2022
Disetujui untuk dipublikasikan: 07 Juni 2022

Tuberkulosis adalah penyakit menular dari infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang paru-paru. Tuberkulosis merupakan penyakit berbahaya yang dapat menyebabkan kematian. Dalam mengatasinya, diperlukan suatu pengobatan yang aman dan efektif sehingga penyakit ini dapat disembuhkan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi aktivitas senyawa aktif turunan xanton yang terkandung pada kulit buah manggis sebagai inhibitor protein *Mycobacterium tuberculosis* dengan senyawa pembanding Isoniazid. Senyawa aktif yang digunakan dalam penelitian adalah α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, garsinon, gartanin, dan 8-deoksigtartanin. Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan perangkat lunak Yasara, MarvinSketch, PubChem, PDB, dan Plants 1.1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa energi Gibbs yang dihasilkan setiap ligan uji memiliki perbedaan baik lebih rendah maupun lebih tinggi dari *native ligand* protein *Mycobacterium tuberculosis*. Skrining Lipinski dilakukan untuk memudahkan untuk menentukan suatu molekul atau senyawa berdasarkan sifat permeabilitas dan absorpsinya. Hasil yang didapat menunjukkan gartanin dan 8-deoksigtartanin memenuhi aturan Lipinski. Prediksi sifat farmakokinetika dan toksisitas dilakukan menggunakan website pkCSM dan dapat disimpulkan bahwa senyawa gartanin dan 8-deoksigtartanin memiliki sifat farmakokinetika yang baik dan memiliki toksisitas yang rendah.

Kata kunci : Tuberculosis, Buah Manggis, Molecular Docking

Potential of Xanton Derivative Compounds from Mangosteen Peel (*Garcinia mangostana* L.) As a Protein Inhibitor *Mycobacterium tuberculosis*: In Silico Study

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* infection that attacks the lungs. Tuberculosis is a dangerous disease that can cause death. In overcoming it, a safe and effective treatment is needed so that this disease can be cured. The purpose of this study was to determine the potential activity of the active compounds derived from xanthenes contained in the mangosteen rind as an inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* protein with the comparison compound Isoniazid. The active compounds used in this study were α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, garsinon, gartanin, and 8-deoxygartanin. This research uses the molecular docking method with Yasara, MarvinSketch, PubChem, PDB, and Plants 1.1 software. The results showed that the Gibbs energy produced by each test ligand had a difference value, either lower or higher than the native ligand protein of *Mycobacterium tuberculosis*. Lipinski screening was done to make it easier to determine a molecule or compound based on its permeability and absorption properties. The results showed that gartanin and 8-deoxygartanin complied with Lipinski's rules. Prediction of pharmacokinetic properties and toxicity was carried out using the pkCSM website and can be concluded that gartanin and 8-deoxygartanin compounds have good pharmacokinetic properties and low toxicity.

Keywords: Tuberculosis, Mangosteen Fruit, Molecular Docking

* Corresponding author: Nissa Maftucha, 1Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta, Indonesia

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi yang menyerang parenkim paru, agen infeksiusnya adalah *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini dapat ditularkan melalui kegiatan berbicara dimana melepaskan droplet kecil hingga besar sehingga dapat terhirup oleh individu lain yang rentan (1). Di Indonesia penyakit tuberkulosis merupakan masalah kesehatan yang cukup berbahaya, berada di posisi penyakit yang dapat menyebabkan kematian setelah penyakit kardiovaskuler. Faktor yang memungkinkan seseorang terkena penyakit TBC adalah daya tahan tubuh yang rendah akibat gizi yang kurang baik dan lainnya. Risiko penularan setiap tahun di Indonesia (*annual risk of tuberculosis infection*, ART) berada dalam kisaran 1-3% (2).

Indonesia merupakan negara yang kaya akan keanekaragaman hayati. Keanekaragaman ini melimpah ruah dan dimanfaatkan sebagai sumber makanan dan obat-obatan. Salah satu yang terkenal adalah buah manggis. Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dikenal juga dengan “*The Queen of Tropical Fruit*” disebabkan keistimewaan dan khasiat yang dimiliki sangat beragam. Khasiat yang dimiliki dari ekstrak kulit buah manggis yaitu seperti antioksidan, antitumor, antialergi, antiinflamasi, antibakteri, dan juga antivirus (3). Tanaman buah manggis tumbuh di kawasan Asia Tenggara terutama di hutan tropis yang teduh yaitu Indonesia atau Malaysia (4). Kandungan kimia yang terdapat dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yaitu turunan xanton, mangostin, garsinon, flavonoid, dan tannin (5). Pada kulit buah manggis terkandung senyawa xanton yang berpotensi sebagai kandidat obat (4). Unsur utama dari xanton adalah α -mangostin dan γ -mangostin (5).

Saat ini, Isoniazid atau *isonicotinic acid hydrazide*, $C_8H_7N_3O$, adalah obat utama pada regimen terapi *tuberculosis*. Isoniazid bekerja dengan mengganggu tiap jalur metabolisme dari *Mycobacterium tuberculosis* (6). Terjadi mutasi pada obat anti tuberkulosis yang diakibatkan dari mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* yang mengakibatkan resistensi (7). Mutasi sering disebabkan oleh inadekuatnya kadar terapeutik obat, terutama akibat ketidakpatuhan dalam proses mengonsumsi obat (7). Resistensi dapat terjadi karena penggunaan obat yang tidak tepat dan tidak teratur, sehingga menimbulkan mutasi pada gen yang mengkode target OAT seperti gen KatG untuk Isoniazid. Didapati bahwa resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT adalah karena mutasi genomik tertentu pada beberapa gen spesifik *Mycobacterium tuberculosis* (8).

METODE

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *in silico* dengan perangkat *hardware*: Notebook HP dengan processor Intel core i3-7020U @2.3GHz RAM 4 GB daengan sistem operasi Windows 10. Perangkat lunak yang digunakan adalah Yasara View, MarvinSketch, PubChem, PDB, dan Plants 1.1.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein 5AGU yang diunduh dari www.rcsb.org/pdb dengan kode ligan TRS sebagai *native ligand*. Ligan pembanding dan ligan senyawa aktif pada percobaan ini kemudian diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Protein diunduh dalam format .pdb kemudian dipreparasi dengan menghilangkan air dan diberi hidrogen nonpolar, disimpan dengan format .yob menggunakan software Yasara View. Setelah itu, dihilangkan protein dan ligand secara bergantian lalu simpan dengan format .mol2. Parameter yang diamati pada proses validasi adalah RMSD dari ligan 5AGU pada sisi aktif yang dipilih. Software docking memberikan hasil yang lebih tinggi mendekati ligan senyawa aktif yang juga diteliti.

Senyawa aktif yang digunakan adalah senyawa turunan xanton yaitu α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, garsinon, gartanin, dan 8-deoksigtartanin. Struktur masing-masing ligand disketsa dengan software MarvinSketch dimana diambil *canonical smiles* pada situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dan divisualisasikan geometrinya melalui *software* MarvinSketch. Optimasi geometri dilakukan untuk memperoleh konformasi paling ideal dari struktur senyawa yang disketsa dan mendekati bentuk alaminya (Cosconati et al., 2010). Dilakukan perubahan pH dan konformasi monomer dengan software MarvinSketch. Menggabungkan senyawa aktif dengan protein 5AGU menggunakan Yasara View dan dihilangkan bagian hidrogennya.

Selanjutnya, dilakukan pengujian senyawa aktif untuk melihat apakah obat dapat digunakan secara oral dengan *five rules of Lipinski* pada situs www.scfio.res.in. Pada penggabungan antara senyawa aktif dengan protein 5AGU dicari ligannya pada situs <https://plip-tool.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>. Senyawa aktif yang ditentukan cocok pada Lipinski akan dilakukan pengujian ADME pada situs <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui potensi senyawa yang terkandung dalam kulit buah manggis, yaitu α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, garsinon, gartanin, dan 8-deoksigtartanin sebagai obat TBC dengan cara membandingkan terhadap obat Isoniazid. Hasil perbandingan ini akan dinilai dari energi Gibbs yang dihasilkan oleh rata-rata *score docking* ligan uji.

HASIL DAN DISKUSI

Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi proses *molecular docking* dilakukan terhadap protein *Mycobacterium tuberculosis*, 5AGU, yang dipreparasi antara protein dengan *native ligand*-nya. *Score docking native ligand*, TRS, menunjukkan hasil sebesar -60.39935 kkal/mol. Validasi metode docking yang telah dilakukan kemudian dilanjutkan dengan melakukan docking pada senyawa uji. Hasil RMSD dari redocking pada reseptor protein 5AGU adalah 1,4150 Å. Hasil RMSD yang bernilai kurang dari 2.0 Å mengindikasikan formasi yang baik pada kualitas metode docking yang terlihat dari kemiripan struktur hasil docking (9).



Gambar 1. Hasil RMSD

Score Docking *Native Ligand* 5AGU dan Senyawa Aktif

Molecular Docking adalah suatu teknik studi yang dapat memprediksi interaksi dari ligan suatu senyawa dan protein target dalam ikatan bebas yang stabil. Interaksi ini akan menunjukkan tentang kekuatan afinitas dengan protein pocket) diindikasikan dengan energi ikatan (10). Nilai *score docking* pada Tabel 1 didapat dengan menggunakan *software* PLANTS.

Tabel 1. Rata-Rata *Score Docking* Ligan Uji.

No	Ligand	Score Docking
1	<i>Native ligand</i> , TRS	-60.40
2	Pembanding: Isoniazid	-55.71
3	α-mangostin	-34.54
4	β-mangostin	-21.89
5	γ-mangostin	-52.02
6	Garsinon	-25.68
7	Gartanin	-68.72
8	8-deoksigtartanin	-69.98

Hasil *molecular docking* pada Tabel 1 menunjukkan nilai dari energi Gibbs (ΔG). Nilai Gibbs adalah *parameter* kestabilan konfirmasi antara ligan dan reseptor. Pada prinsipnya, nilai yang rendah atau semakin negatifnya nilai Gibbs (ΔG), maka semakin kuat pula ikatan yang terjadi pada ligan dan reseptor (11). Nilai energi Gibbs (ΔG) yang diperoleh ligan pembanding Isoniazid lebih besar dibandingkan dengan *native ligand* dan lebih kecil dibandingkan dengan beberapa ligan senyawa aktif pada kulit buah manggis. Dengan ini, ligan pembanding Isoniazid

sebagai obat yang beredar di pasaran dinyatakan tidak lebih stabil dari ligan uji senyawa aktif.

Stabilitas suatu senyawa dapat dilihat dari rendahnya energi ikatan (10). Hasil *docking* pada tiap senyawa uji apabila memberikan nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan nilai energi *docking* reseptor maka keduanya mampu menjadi inhibitor (12) sebagai penghambat bertumbuhnya virus TBC dan berpotensi sebagai alternatif rekombinasi pada anti-tbc.

Ligan uji dalam penelitian ini memiliki interaksi yang lebih kuat antara reseptor dan ligan yang diketahui dari besarnya nilai Gibbs yang dihasilkan. *Native ligand* pada *Mycobacterium tuberculosis*, TRS, memiliki nilai energi Gibbs sebesar -60.39935 kkal/mol sedangkan ligan pembanding obat Isoniazid memiliki nilai energi Gibbs sebesar -55.71172 kkal/mol. Terdapat dua senyawa aktif yang memiliki nilai energi Gibbs yang bahkan lebih kecil dibandingkan *native ligand* itu sendiri. Kedua senyawa aktif ini memiliki nilai penambatan yang lebih kecil dari *native ligand* dan ligan pembanding Isoniazid. Dari hasil yang didapat, gartanin dan 8-deoksigtartanin memiliki potensi sebagai inhibitor protein *Mycobacterium tuberculosis* dibanding dengan ligan pembanding Isoniazid yang merupakan obat yang diyakini mampu mengobati penyakit TBC.

Skrining Lipinski Turunan Senyawa Xhanton

Aturan Lipinski merupakan aturan yang dibuat untuk memudahkan dalam menentukan suatu molekul atau senyawa dengan mengidentifikasi obat dengan melihat sifat permeabilitas dan absorpsinya. Obat diharapkan mampu mencapai target agar senyawa aktif yang terdapat dalam obat dapat berinteraksi baik dalam tubuh. Dalam aturannya dikatakan bahwa obat yang memenuhi kelima aturan dapat mencapai target bila diberikan secara oral. Akan tetapi, apabila ada obat yang tidak memenuhi salah satu aturan tersebut sebaiknya pemberian dengan melalui injeksi karena diduga akan membahayakan tubuh manusia (13).

Skrining Lipinski diperlukan dalam penelitian guna memprediksi *ligan* pembanding dan ligan senyawa aktif yang memenuhi kualifikasi aturan Lipinski. Berikut hasil skrining prediksi Lipinski terhadap ligan pembanding Isoniazid dan ligan senyawa aktif kulit buah manggis.

Tabel 2. Skrining Prediksi Lipinski Terhadap Ligan Pembanding Isoniazid dan Ligan Senyawa Aktif Kulit Buah Manggis

No	Ligand	BM	HBD	HBA	LogP	MR
1	Pembanding: Isoniazid	137.0	3	4	-0.31	35.89
2	α-mangostin	819.0	6	12	9.93	113.68
3	β-mangostin	424.0	2	6	5.47	119.09
4	γ-mangostin	396.0	4	6	4.86	109.32
5	Garsinon	394.0	3	6	4.83	108.26
6	Gartanin	396.0	4	6	4.86	109.32

7	8-igartanin	380.0	3	5	5.16	107.65
---	-------------	-------	---	---	------	--------

Ket: BM: Berat Molekul; HBD: Hydrogen Bond Donors; HBA: Hydrogen Bond Acceptors; LogP High Lipophilicity; MR: Molar Refractivity

Menurut Lipinski (2001), suatu molekul atau senyawa yang diyakini memiliki potensi sebagai obat harus memenuhi persyaratan pada aturan yang sudah ditetapkan. Persyaratan tersebut berisi bahwa molekul atau senyawa obat harus memiliki massa molekul kurang dari 500 Dalton. Apabila massa molekul melebihi dari 500 Dalton akan menyebabkan kegagalan terdifusinya molekul atau senyawa tersebut menembus membran sel. Selanjutnya, suatu molekul atau senyawa obat setidaknya memiliki donor ikatan hidrogen kurang dari lima dan memiliki akseptor ikatan hidrogen kurang dari sepuluh. Hal ini dapat diartikan bahwa energi yang dibutuhkan berbanding lurus dengan kapasitas ikatan hidrogen agar terjadinya proses absorpsi. Semakin kecil kapasitas ikatan hidrogen maka energi yang dibutuhkan untuk terjadinya absorpsi juga kecil, begitupun sebaliknya. Syarat berikutnya bahwa suatu molekul atau senyawa obat harus memiliki nilai lipofilik yang tinggi berkisar antara -0,4 sampai 5. Nilai lipofilik atau log P mendefinisikan koefisien kelarutan dalam lemak atau air yang jika nilai log P semakin besar maka molekul atau senyawa obat tersebut semakin hidrofobik. Namun, apabila molekul atau senyawa obat memiliki sifat hidrofobik yang tinggi akan menyebabkan toksisitas dalam tubuh karena terdistribusi lebih luas akibat terlalu lama tertahan pada lipid bilayer. Hal tersebut berlaku sebaliknya, jika nilai log P semakin kecil maka molekul atau senyawa obat tersebut tidak dapat melewati membran lipid bilayer. Terakhir, suatu molekul atau senyawa obat harus memiliki nilai *molar refractivity* antara 40-130 (13).

Berdasarkan hasil filter aturan Lipinski pada tabel 2, hanya α -mangostin yang tidak mengikuti aturan Lipinski. Hal ini dapat dibuktikan dari tabel bahwa massa molekul, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen, nilai lipofilik, dan nilai *molar refractivity* berturut-turut adalah 819.0 Dalton, 6, 12, 9.93200, dan 113.68 cm⁻³. Hasil yang ditunjukkan α -mangostin tidak memenuhi aturan Lipinski, sehingga dapat diambil kesimpulan jika α -mangostin tidak termasuk ke dalam senyawa aktif yang memiliki kemampuan sebagai obat TBC. Sebaliknya, hasil skrining dari kelima senyawa aktif yang lain memenuhi aturan Lipinski. Akan tetapi, jika dibandingkan dengan *score docking* yang sebelumnya sudah dibahas, dapat ditarik kesimpulan bahwa hanya gartanin dan 8-deoksigtartanin yang memiliki kemampuan sebagai obat dari protein 5AGU.

Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas Gartanin dan 8-deoksigtartanin

Dari ligan-ligan pada tabel 2, akan dihasilkan

beberapa kandidat obat melalui analisis skrining prediksi berdasarkan 5 aturan Lipinski. Dua dari enam senyawa aktif kulit manggis, yaitu gartanin dan 8-deoksigtartanin, terpilih sebagai kandidat obat yang dapat menyembuhkan TBC.

Tabel 3. Hasil Prediksi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa Gartanin dan 8-deoksigtartanin

Prediksi	Hasil		
	Gartanine	8-deoxy gartanine	
Absorption	<i>Water solubility</i>	-3.361	-4.075
	<i>CaCO₂ permeability</i>	0.252	1.139
	<i>Intestinal absorption</i>	82.37	90.497
	<i>Skin permeability</i>	-2.753	-2.753
	<i>P-glycoprotein substrate</i>	Yes	Yes
	<i>P-glycoprotein I inhibitor</i>	Yes	Yes
	<i>P-glycoprotein II inhibitor</i>	Yes	Yes
Distribution	<i>Vdss (human)</i>	-0.309	-0.523
	<i>Fraction unbound (human)</i>	0	0
	<i>BBB permeability</i>	-1.224	-0.87
	<i>CNS permeability</i>	-1.993	-1.87
Metabolism	<i>CYP2D6 substrate</i>	No	No
	<i>CYP3A4 substrate</i>	Yes	Yes
	<i>CYP1A2 inhibitor</i>	No	Yes
	<i>CYP2C19 inhibitor</i>	Yes	Yes
	<i>CYP2C9 inhibitor</i>	Yes	Yes
	<i>CYP2D6 inhibitor</i>	No	No
Excretion	<i>CYP3A4 inhibitor</i>	No	No
	<i>Total Clearance</i>	0.268	0.329
	<i>Renal OCT2 substrate</i>	No	No
Toxicity	<i>AMES toxicity</i>	No	Yes
	<i>Max. tolerated dose (human)</i>	0.454	0.118
	<i>hERG I inhibitor</i>	No	No
	<i>hERG II inhibitor</i>	Yes	Yes
	<i>Oral Rat Acute Toxicity (LD50)</i>	2.175	1.903
	<i>Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)</i>	1.492	1.33
	<i>Hepatotoxicity</i>	No	Yes
	<i>Skin Sensitisation</i>	No	No
	<i>T.Pyiformis Toxicity</i>	0.294	0.316
<i>Minnow toxicity</i>	0.437	-0.954	

Dalam pengujian menggunakan pkCSM *online tool* didapatkan hasil prediksi mengenai sifat farmakokinetika (ADME: absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) serta toksisitas. Menurut Chander et al. (2007), suatu senyawa dengan nilai absorpsi >80% dinyatakan memiliki nilai absorpsi yang baik dan nilai absorpsi suatu senyawa dikatakan jelek apabila nilainya < 30% (14). Menurut Pires et al (2015), hasil pada tabel 3 dapat dikatakan nilai dari intestinal absorption (human) pada gartanin dan 8-deoxygartanin memiliki nilai sesuai ketentuan diatas 80% dan dibawah 30%. Suatu senyawa dengan nilai permeabilitas kulit yang baik memiliki nilai berkisar -2,7 hingga -3,4 dan hasil tabel 3 masuk kedalam kategori baik.

Hasil distribusi berupa prediksi Vdss, BBB, dan CNS. Volume distribusi at Steady State (VDSS) merupakan

volume teoritis yang menyatakan dosis total obat perlu didistribusikan dengan merata agar dapat mempunyai kesamaan konsentrasi dengan plasma darah. Nilai VD yang tinggi menunjukkan semakin banyaknya obat yang terdistribusi pada jaringan dibandingkan plasma. Menurut Pires et al. (2015), Volume Distribusi memiliki nilai rendah jika $\text{Log VD} < -0,15$ dan nilai tinggi jika $> 0,45$. Hasil pada tabel 3 menyatakan nilai yang lebih rendah dari $-0,15$, maka dapat disimpulkan bahwa gartanin dan 8-deoxygartanin dbisa menhalami distribusi merata dengan konsentrasi yang sama seperti dengan plasma darah.

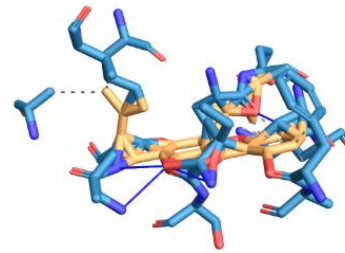
Dalam tubuh, terdapat enzim penting untuk proses detoksifikasi. Enzim ini sering dikenal sebagai sitokrom P450 yang ditemukan di hati. Sitokrom P450 bekerja dengan mengoksidasi senyawa organik yang masuk ke dalam tubuh dan memiliki inhibitor yang mampu mempengaruhi metabolisme obat. Untuk menentukan apakah suatu senyawa atau molekul obat dapat digunakan, dapat dilihat dari tabel 3. Pada bagian inhibitor CYP3A4, senyawa aktif gartanin dan 8-deoksigtartanin tidak menghambat kerja enzim P450 (14).

Senyawa aktif yang diuji dapat diprediksi kecepatan ekskresinya melalui Total Clearance (CLTOT) yang terdapat dalam tabel 3. Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa nilai CLTOT gartanin dan 8-deoksigtartanin secara berturut-turut adalah 0.268 dan 0.329. CLOT memiliki kaitan dengan bioavailabilitas yang merupakan kombinasi dari metabolisme di hati dan empedu (14).

Penentuan uji toksisitas senyawa dengan cara uji Ames Toxicity yaitu metode untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan memakai bakteri (14). Hasil uji yang positif menyatakan senyawa memiliki sifat mutagenik yang dapat bertindak sebagai karsinogen. Pada tabel 3, 8-deoxygartanin dinyatakan positif memberikan efek mutagenik sedangkan gartanin negatif.

Gartanin dan 8-deoxygartanin merupakan konstituen dari senyawa aktif turunan xanthone pada kulit manggis yang memiliki kemungkinan sebagai obat. Dilihat dari hasil score docking dan kepatuhan terhadap aturan Lipinski cukup membuat kedua senyawa tersebut diuji kedepannya berdasarkan sifat farmakologis dan keefektifannya. Nilai prediksi absorpsi dan metabolisme gartanin dan 8-deoksigtartanin ditunjukkan pada tabel di atas.

Gambar 2. Visualisasi Residu Ligan Pemanding 8-deoxygartanin dengan Reseptor Tbc Menggunakan Website PLIP



Gambar 3. Visualisasi Residu Ligan Pemanding gartanin dengan Reseptor Tbc Menggunakan Website PLIP

Gartanin merupakan senyawa aromatik polisiklik mengandung gugus xanthone konjugasi kelompok keton di karbon 9. Kedua setelah α -mangostin yang terdapat dalam manggis yang paling banyak berperan dalam aktivitas biologis. Gartanin memiliki aktivitas antikanker (15), antivirus influenza (16), dan memiliki aktivitas kuat melawan sel kecil kanker paru-paru (NCI H187) (17). Berdasarkan pengujian, 8-deoxygartanin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan α -Mangostin. 8-Deoxygartanin memiliki gugus hidroksil pada C-5 yang mana berperan dalam tingginya aktivitas dalam mengikat radikal dibandingkan posisi grup C-6 yang dimiliki oleh α -Mangostin (18).

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif pada kulit buah manggis yang memiliki potensi sebagai obat TBC adalah gartanin dan 8-deoksigtartanin melalui proses molecular docking, skrining prediksi Lipinski dan prediksi ADME. Maka dari hasil prediksi kedua senyawa terbaik ini dapat dilakukan pengembangan lebih lanjut melalui uji in vitro, dan praklinis agar dapat membuktikan potensi gartanin dan 8-deoksigtartanin sebagai inhibitor protein *Mycobacterium tuberculosis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arikhman N. Hubungan Perilaku Merokok dengan Kejadian Tuberkulosis Paru Pada Pasien Balai Pengobatan Penyakit Paru-Paru. *Ipteks Terap.* 2019;5(4):19.
2. Versitaria HU, Kusnopotrantanto H. Tuberkulosis Paru di Palembang, Sumatera Selatan Pulmonary Tuberculosis in Palembang, South Sumatera. *J Kesehat Masy Nas.* 2011;5(72):234–40.
3. Padmasari PD, Astuti KW, Warditiani NK. Skrining fitokimia ekstrak etanol 70% rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). *Jurnal Farmasi Udayana.* 2013;2(4):279764.
4. Rubiyanti R, Susilawati Y, Muchtaridi M. Potensi

- Ekonomi dan Manfaat Kandungan Alfa-Mangostin Serta Gartanin dalam Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn). *Farmaka*. 2016;15(1):15–25.
5. Yatman E. Kulit buah manggis mengandung xanton yang berkhasiat tinggi. Univ Borobudur. 2012;29:2–9.
 6. Wibawa T, Pangemanan L, Rachmawaty FJ, Rintiswati N, Mustofa, Soesatyo MHNE. Isoniazid (INH) treatment of inh-resistant mycobacterium tuberculosis inhibits infected macrophage to produce TNF- α . *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(5):1–7.
 7. Siregar MIT. Mekanisme Resistensi Isoniazid & Mutasi Gen KatG Ser315Thr (G944C) *Mycobacterium tuberculosis* Sebagai Penyebab Tersering Resistensi Isoniazid. *Jambi Med J*. 2015;3(2):119–31.
 8. R Lina M, Bela B, Yasmon A. Deteksi Mutasi Gen KatG *Mycobacterium tuberculosis* Dengan Metode PCR (Polymerase Chain Reaction). *A Sci J Appl Isot Radition*. 2009;5(1):54–67.
 9. Fitriani IN, Ansory HM. Molecular Docking Study of Nutmeg (*Myristica Fragrans*) Constituents as Anti-Skin Cancer Agents. *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*. 2021;6(1):14-22.
 10. Ahsana D, Andika A, Nashihah S. Molecular Docking Study of Flavonoid Compounds in The Guava Leaves (*Psidium Guajava* L) Which Has Potential as Anti-Inflammatory COX-2 Inhibitors Molecular Docking Study of Flavonoid Compounds in The Guava Leaves (*Psidium Guajava* L .) Which Has Potentia. *J Ilmu Kefarmasian*. 2021;2 (2)(July):67–79.
 11. Suhadi A, Rizarullah R, Feriyani F. Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *Sel J Penelit Kesehat*. 2019;6(2):55–65.
 12. Lelita R, Gunawan R, Astuti W. Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin, Kalkon Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara Mc-7 (Michigan Cancer Foundation-7). *Jurnal Atomik*. 2017 Nov 21;2(2):190-6.
 13. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;46:3–26.
 14. Krihariyani D, Haryanto E, Sasongkowati R, Woelansari ED. Studi Insilico Aktivitas Antioksidan dan ADMET Brazilein Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L .) terhadap *Escherichia Coli* Extended Spectrum Beta- Lactamase (ESBL). Pros Semin Nas Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Surabaya. 2019;251–7.
 15. Liu Z, Antalek M, Nguyen L, Li X, Tian X, Le A, et al. NIH Public Access. *Nutr Cancer*. 2013;65:68–77.
 16. Ikram NK, Durrant JD, Muchtaridi M, Zaaludin AS, Purwitasari N, Mohamed N, Rahim AS, Lam CK, Normi YM, Rahman NA, Amaro RE. A virtual screening approach for identifying plants with anti H5N1 neuraminidase activity. *Journal of chemical information and modeling*. 2015 Feb 23;55(2):308-16.
 17. Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N, Suksamrarn A. Antimycobacterial activity of prenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 2003;51(7):857-9.
 18. Pedraza-chaverri J, Cárdenas-rodríguez N, Orozco-ibarra M, Pérez-rojas JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2008;46(10):3227–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2008.07.024>