

## Kajian Penambatan Molekuler Kandungan Kimia Ciplukan (*Physalis angulata*) Sebagai Antituberkulosis Serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas

**Molecular Docking Study of Chemical Content of Ciplukan (*Physalis angulata*) As Antituberculosis and Prediction of Pharmacokinetic and Toxicity Parameters**

**Rahmawaty Hasan<sup>1</sup>, Nur Diana Kholidah<sup>1</sup>, Aqidatun Naffiah Choirunniza<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>**Universitas Ibrahimy**

<sup>2</sup>**Universitas Brawijaya**

**Email:** rahmahanas1234@gmail.com

### **ABSTRAK**

Adanya resistensi *Mycobacterium tuberculosis* pada obat dikarenakan mutasi genetik tertentu menjadi masalah dalam pengobatan tuberkulosis, sehingga perlu dilakukannya pengembangan obat baru. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi aktivitas senyawa potensial pada tanaman ciplukan terhadap protein target tuberkulosis yaitu Anthranilate phosphoribosyl transferase (trpD) dengan PDB ID : 3R6C. kandungan kimia ciplukan terpilih melalui studi pendahuluan menggunakan webfrom superpred dan way2drug, lalu dilakukan docking dengan menggunakan Autodock tools4.2 yang telah divalidasi dan prediksi farmakokinetik serta toksisitas. Hasil docking molekuler memperlihatkan 3 senyawa terbaik yaitu physanolide A, physagulin C, dan physagulin H dengan nilai energi ikatan yaitu -9.48, -9.27, dan -9.13 kcal/mol. Senyawa tersebut menunjukkan prediksi farmakokinetik memiliki absorpsi yang tinggi di saluran gastrointestinal, dan tidak menghambat enzim yang berperan dalam memetabolisme obat, serta profil fisikokimia dengan kriteria lipinski yang tidak sesuai menunjukkan senyawa tersebut tidak cocok untuk menjadi sediaan obat oral, sehingga diharapkan adanya modifikasi struktur untuk memperbaiki sifat fisikokimia yang diharapkan. Prediksi toksisitas pada senyawa tersebut memiliki toksisitas tinggi kecuali phisagulin H yang toksisitasnya masih dapat ditoleransi dan dapat mengakibatkan karsinogenitas kecuali senyawa physanolide A.

**Kata Kunci:** Antituberkulosis, *Physalis angulata*, Penambatan Molekuler

### **ABSTRACT**

*The existence of M. tuberculosis resistance to drugs caused by certain genetic mutations is a problem in the treatment of tuberculosis, so that necessary to develop new drugs. This study aims to analyze the interaction of the activity of potential compounds in ciplukan plants against the tuberculosis target protein, namely Anthranilate phosphoribosyl transferase (trpD) with PDB ID: 3R6C. The chemical content of ciplukan was selected through a preliminary study using webfrom superpred and way2drug, then docking was carried out using Autodock tools4.2 which has been validated and predicted pharmacokinetics and toxicity. The results of molecular docking showed the 3 best compounds, namely physanolideA, physagulinC, and physagulinH with bond energy values of -9.48, -9.27, and -9.13 kcal/mol. The compound shows pharmacokinetic predictions of having high absorption in the gastrointestinal tract, and does not inhibit enzymes that play a role in metabolizing drugs, and the physicochemical profile with inappropriate Lipinski criteria indicates that the compound is not suitable for oral drug preparation, so that expected that there will be structural modifications to improve the expected physicochemical properties. Prediction of toxicity in these compounds has high toxicity except phisagulinH whose toxicity can still be tolerated and can result in carcinogenicity except physanolideA compounds.*

**Keywords:** Antituberculosis, *Physalis angulata*, Molecular Docking

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Pralambang dan Setiawan, 2021). Penyakit ini menyebabkan lebih dari 4.000 kematian perhari, 1,2 – 1,5 kematian pertahun dan telah menginfeksi 1,7 – 2 miliar orang di seluruh dunia. Salah satu negara yang menjadi kasus tuberkulosis terbanyak adalah Indonesia (Maison, 2022). Indonesia mendapatkan peringkat ke-3 dengan penderita tuberkulosis tertinggi di dunia setelah India dan Cina. Negara Indonesia pada tahun 2021 jumlah kasus tuberkulosis sebesar 98% dan Provinsi Jawa Timur merupakan salah satu penyumbang terbesar dari jumlah keseluruhan kasus tuberkulosis (Kemenkes RI, 2022). Kasus TBC pada Kabupaten Situbondo semakin meningkat pada tahun 2022 dengan prevalensi sebesar 85,667% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2022)

*Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri patogen intraseluler yang mempunyai lapisan asam mikolat, mengalami pembelahan sel sekali dalam 18 – 24 jam, dan tidak bergerak (Maison, 2022). Bakteri *M. tuberculosis* merupakan bakteri aerob, tidak memiliki spora, dengan panjang 1 – 4  $\mu\text{m}$  dan tebal 0,3 – 0,6  $\mu\text{m}$ , memiliki bentuk batang. Kriteria khusus yang dimiliki bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yaitu bakteri tahan asam, karena penyusun dinding sel bakteri paling banyak ialah lipid (Desenia *et al.*, 2022).

Terapi tuberkulosis memerlukan pemberian berbagai bakterisida dalam jangka panjang (Kalaimathi *et al.*, 2021). *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui pengobatan tuberkulosis adalah rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol (Coban, 2021). Akan tetapi angka mortalitas pada kasus tuberkulosis masih ternilai cukup tinggi di setiap tahun (Arfan, Muliadi dan Nur Rayani, 2023). Salah satunya disebabkan oleh resistensi obat antituberkulosis. Oleh karna itu, resistensi obat antituberkulosis tersebut menjadi pemicu adanya pengembangan OAT baru yang dapat dilakukan dengan cara memanfaatkan kandungan kimia aktif dari tanaman yang memiliki potensi untuk antituberkulosis (Irwan, I., Hajrah., Satyarina, 2021).

Tanaman yang memiliki potensi sebagai antituberkulosis ialah ciplukan (*Physalis angulata*). Pengembangan bahan alam melalui eksplorasi kandungan kimia ciplukan dapat menggunakan penelitian kimia komputasi dengan metode docking molekuler. Kimia komputasi adalah metode penelitian sebagai alat bantu dalam merancang senyawa kimia secara optimal, sehingga percobaan tanpa melakukannya di laboratorium (Paramita *et al.*, 2020). Docking molekuler merupakan metode berbasis genetika yang digunakan sebagai penemuan pola interaksi paling tepat dan melibatkan dua molekul, yaitu ligan dan reseptor. Docking molekuler memiliki tujuan yaitu sebagai

pencapaian konfirmasi ligan dan protein yang optimal dengan melihat nilai energi ikatan (Fransiska *et al.*, 2023). Nilai energi ikatan menggambarkan energi yang dibutuhkan dalam membentuk ikatan diantara ligan dan reseptor. Nilai energi ikatan yang semakin rendah menunjukkan ikatan yang lebih kuat dari pada nilai energi yang besar (Irwan, I., Hajrah., Satyarina, 2021).

Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan senyawa yang terkandung dalam ciplukan secara studi penambatan belum terpublikasi. Oleh karna itu, Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi aktivitas senyawa potensial pada tanaman ciplukan terhadap protein target tuberkulosis yaitu Anthranilate phosphoribosyl transferase (trpD) dari *M. tuberculosis* (PDB ID : 3R6C).

## METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan meliputi komputer Samsung spesifikasi processor Intel(R) Core(TM) i7-4770 CPU @ 3.40GHz 3.40 GHz, RAM 16,0 Giga Byte, KnapSACK, Pubchem, PBD RCSM, superprediction, Way2drug, Vegazz App, Autodock Tools 4.0, Pymol, Discovery studio, Swiss ADME, dan Toxtree. Bahan yang digunakan yaitu struktur 3D ligan uji, struktur 3D (10 kandungan kimia ciplukan), makromolekul protein target aintituberkulosis (Anthranilate phosphoribosyltransferase (trpD) dari *M. tuberculosis* dengan PDB ID 3R6C).

Struktur 3D ligan uji dibuat pada aplikasi VegaZZ dalam format -mol lalu dioptimasi dengan autodock tools.

Perlakuan preparasi ligan uji serupa dengan perlakuan preparasi makromolekul. Kemudian dilanjutkan dengan, tahap awal adalah input ligan dengan cara pilih menu ligand (input) lalu “Ok”. Selanjutnya tetap pada menu ligan dengan sub menu “*Torsion Tree*” (*Detect root \*To Identify the Ligand root\**) sebagai identifikasi root ligan dan (*Chose torsion \* To Identify The number to Torsion\**) sebagai identifikasi nomor torsi atau jumlah torsi aktif. Tahap akhir dengan menyimpan file ligan uji dengan format .pdbqt pada sub menu output, lalu *save as .pdbqt*.

Makromolekul yang digunakan adalah Anthranilate phosphoribosyl transferase (trpD) *M. tuberculosis* (PDB ID : 2R6C). Protein target yang dipilih pada webform PDB dapat diakses melalui <https://www.rcsb.org/>.

Preparasi makromolekul dengan format .pdb pada menu file (*read molecule*), pilih menu “Edit” (*delete water*), kemudian file disimpan dengan klik menu file “Save” dalam format .pdb. Perlakuan berikutnya penambahan atom hydrogen pada menu edit (*Hydrogens\* Add\* All Hydrogen\* no Bond Order\* Ok*). Kemudian penyesuaian muatan dengan klik menu edit (*Charges\* Compute Gasteiger*). Tahap terakhir menyimpan file dengan format file .pdbqt dengan nama tipe makromolekul sendiri.

Validasi metode docking dilakukan dengan meredock ligan asli pada reseptornya. Redock dilakukan menggunakan autodock tools sehingga mendapatkan konformasi ligan asli (pose terbaik). Selanjutnya melihat

overlay antara hasil ligan redock terhadap ligan asli kristalografi menggunakan pymol. Parameter yang digunakan untuk menyatakan validasi valid adalah RMSD. RMSD adalah nilai untuk menentukan prediksi ikatan yang berhasil dengan mendapatkan nilai RMSD <2,0 Å. Semakin besar nilai RMSD maka semakin besar pula kesalahan pada interaksi ligan dengan protein (Pratama, Herowati dan Ansory, 2021).

Penambatan 10 ligan uji terhadap protein target dilakukan dengan cara yang sama dengan proses redock, yaitu pada ukuran dan posisi *grid box*. Parameter docking molekuler menggunakan Autodoks Tools 4.0 (ADT) diukur dengan energi ikatan. Energi ikatan ( $\Delta G$ ) merupakan ikatan yang menunjukkan besarnya kestabilan konformasi antara senyawa uji dengan reseptornya dan jumlah ikatan interaksi antara ligan dan protein target. Semakin rendah nilai energi ikatan maka ikatan antara ligan dan protein yang dihasilkan akan semakin stabil (Hartanti *et al.*, 2022).

Selanjutnya, hasil docking dengan nilai  $\Delta G$  yang baik dilakukan visualisi menggunakan discovery studio. Visualisasi bertujuan untuk melihat interaksi ligan uji dengan residu asam amino dan jenis ikatan yang sama dengan ligan asli. Kesamaan asam amino pada proses visualisasi menandakan kemiripan aktivitas ligan uji dengan ligan asli (Bahi, Herowati dan Harmastuti, 2020).

Prediksi farmakokinetik dapat melalui Swiss ADME pada seluruh senyawa yang telah dilakukan docking molekuler. Parameter yang akan digunakan adalah Lipinski Rule Of Five, bioavailabilitas, absorpsi Blood Brain Barrier (BBB), LogS(ESOL), Absorpsi GI, Substrat P-gp dan prediksi enzim metabolism yang terlibat pada proses ADME.

Prediksi toksisitas dengan aplikasi *offline* toxtree 3.1 sebagai memprediksikan toksisitas suatu senyawa uji berdasarkan parameter toxtree. Parameter yang di lihat adalah Cramer rules, Verhaar scheme, Benigni/Bossa rulebase, dan Kroes TTC.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

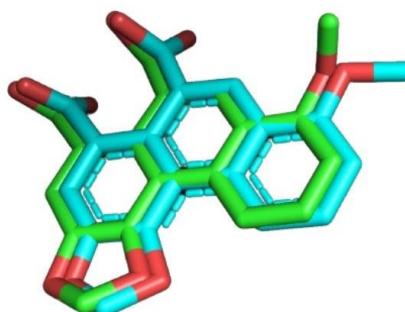
Senyawa ciplukan memiliki manfaat yang beragam dan potensi aktivitas yang dapat dieksplorasi sebagai bahan aktif obat. Penelitian ini dilakukan untuk menyatakan potensi dari kandungan kimia ciplukan untuk penghambat proses pertumbuhan *M. tuberculosis*. Proses awal yaitu validasi metode penambatan dilakukan dengan meredockkan kembali ligan asli dengan reseptornya yang berfungsi untuk menentukan metode docking telah valid (Bahi, Herowati dan Harmastuti, 2020). Penentuan pusat dan dimensi gridbox perlu dilakukan sebagai area penambatan atau sisi aktif dari protein Anthranilate phosphoribosyl transferase (trpD) dari *M. tuberculosis* (Tabel 1).

Tabel 1. Parameter Grid Box Anthranilate Phosphoribosyl Transferase (trpD)

Makromolekul	Center			Dimensi		
	X	Y	Z	X	Y	Z
3R6C	6,588	-5,862	28,951	40	40	40

Parameter validasi yang digunakan adalah membandingkan konformasi Ligan Kristalografi dan Ligan Redock yang ditunjukan dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sebagai pemvalidan metode penambatan. Nilai RMSD idealnya

adalah kurang dari 2 Å (Pratama, Herowati dan Ansory, 2021). Nilai RMSD TrpD adalah 0,770 Å (Gambar 1). Hasil memperlihatkan bahwa metode docking yang digunakan telah valid sehingga proses docking dapat dilakukan dengan Autodock tools 4.2.



Gambar 1. Overlay Ligan Kristalografi (Biru) dan Ligan Redock (Hijau)

Metode *in silico* yang digunakan adalah penambatan molekuler yang berfungsi untuk melihat interaksi yang terjadi di antara ligan dan reseptornya. Parameter yang ditinjau adalah energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) dan melihat interaksi ikatan yang terbentuk sebagai penentuan kestabilan penambatan (Tabel 2 dan 3). Energi ikatan bebas adalah nilai kemampuan senyawa yang berikatan pada reseptornya. Semakin rendah nilai energi ikatan bebas maka

ikatan antara ligan dan reseptornya semakin stabil karena adanya gaya tarik menarik atom semakin besar dan gaya tolak menolak atom semakin kecil (Hasan, I'anah dan Bahi, 2022; Gholam, 2023). Berdasarkan hasil energi bebas yang didapat menunjukkan bahwa 3 senyawa ciplukan dengan nilai lebih rendah dari ligan aslinya (Tabel 2). Senyawa tersebut adalah physanolide A, physagulin C, dan physagulin H.

Tabel 2. Nilai Energi Ikatan Pada Protein Target TrpD

Senyawa	Energi Ikatan (kkal/mol)
Ligan asli	-8,79
Quercetin 3-O-rhamnosyl-(1->6)-galactoside	- 8.87
Myricetin 3-neohesperidoside	- 7.74

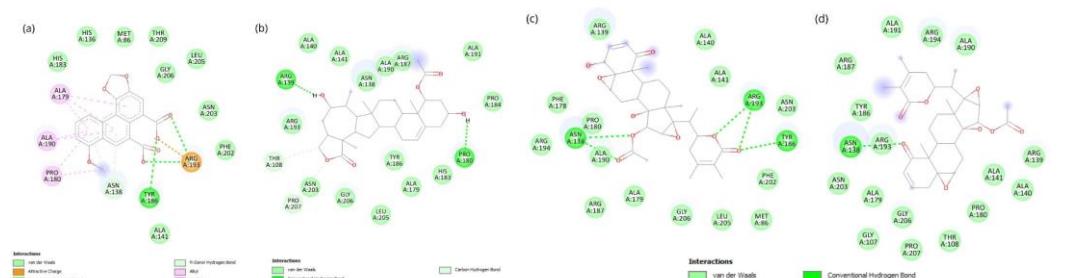
Senyawa	Energi Ikatan (kkal/mol)
Physanolide A	<b>-9.48</b>
Withangulatin A	-9.08
Withangulatin I	-8.36
Physagulin C	<b>-9.27</b>
Physagulin D	-7.08
Physagulin E	-7.70
Physagulin G	-6.39
Physagulin H	<b>-9.13</b>

Visualisasi menggunakan webserver discovery studio dilakukan untuk menentukan ikatan yang terlibat dalam interaksi. Berdasarkan hasil visualisasi dari senyawa yang memiliki score terbaik pada penambatan molekuler dibandingkan dengan hasil visualisasi ligan asli (Tabel 3). Hasil tersebut menunjukkan beberapa

kesamaan residu asam amino yaitu TYR186, ALA141, HIS183, GLY206, ASN203, MET86, dan LEU205. Kesamaan tersebut menunjukkan bahwa senyawa physanolide A, physagulin C, dan physagulin H memiliki posisi penambatan yang hampir serupa dengan ligan asli dan reseptornya.

Tabel 3. Interaksi Ligan Terbaik pada protein Target InhA

Senyawa	Energi Ikatan (kkal/mol)	
	Ikatan Hidrogen	Selain Ikatan Hidrogen
Ligan asli	ASN138, TYR186	ALA141, PHE202, ASN203, GLY206, LEU205, GLY206, THR209, MET86, HIS136, HIS183, ARG193, ALA179, ALA190, PRO180
Physanolide A	THR108, PRO207, ARG139, PRO180	ALA140, <b>ALA141</b> , ALA179, ASN138, ALA190, ARG187, ALA191, PRO184, <b>HIS183</b> , TYR186, LEU205, <b>GLY206</b> , <b>ASN203</b> , ARG193
Physagulin C	ASN138, ARG193, <b>TYR186</b>	ARG139, ALA140, <b>ALA141</b> , <b>ASN203</b> , PHE202, <b>MET86</b> , <b>LEU205</b> , <b>GLY206</b> , ALA179, ARG187, ALA190, PRO180, ARG194, PHE178
Physagulin H	ASN138	ALA191, ARG194, ALA190, ARG187, TYR186, ARG193, <b>ASN203</b> , ALA179, GLY107, <b>GLY206</b> , PRO207, THR108, PRO18, <b>ALA141</b> . ALA140, ARG139



Gambar 2. Interaksi Molekulernya dari Senyawa Terbaik penambatan molekulernya protein target Trpd (a) ligan Asli, (b) physanolide A, (b) physagulin C, (C) physagulin H

Prediksi farmakokinetik dan sifat fisikokimia ditujukan untuk mempermudah memodifikasi struktur kimia suatu senyawa obat sebelum disintesis dengan hasil nilai penambatan molekuler. Prediksi farmakokinetik dan sifat fisikokimia dilakukan dengan pendekatan database dengan webform swissADME (Tabel 4 dan 5). Proses farmakokinetik meliputi dari proses absorpsi di saluran gastrointestinal, distribusi oleh darah, metabolisme dalam hati, dan ekskresi melalui organ tertentu (Hasan, I'anah dan Bahi, 2022). Profil farmakokinetik senyawa terbaik

dalam hasil penambatan yaitu physanolide A, physagulin C, dan physagulin H menunjukkan proses absorpsi di gastrointestinal tinggi. Berdasarkan hasil prediksi farmakokinetik menunjukkan senyawa tersebut potensial karena 3 senyawa terbaik memiliki prediksi dapat menembus membrane sel, tidak dapat menembus sawar otak, tidak dapat menghambat enzim pemetabolisme yang dapat menyebabkan toksisitas jika terhambat, dan memiliki nilai bioavailabilitas yang cukup.

Tabel 4. Prediksi Farmakokinetik

Senyawa	GI Absorption	logS	BBB permeant	p-gp	Penghambat					BA score
					IA2	2C19	2C9	2D6	3A4	
Quarcetin	Rendah	-3,30 (Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,17
Myrcetin	Rendah	-2,91 (Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,17
Withangulatin A	Tinggi	-3,99 (Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,55
Withangulatin I	Tinggi	-4,19 (Cukup Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,55
Physanolide A	Tinggi	-5,75 (Cukup Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,55
Physagulin C	Tinggi	-3,87 (Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,55
Physagulin G	Rendah	-3,91 (Larut)	No	No	-	-	-	-	-	0,17
Physagulin D	Rendah	-5,28 (Cukup Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,17
Physagulin E	Rendah	-3,12 (Larut)	No	No	-	-	-	-	-	0,17
Physagulin H	Tinggi	-4,47 (Cukup Larut)	No	Yes	-	-	-	-	-	0,55

Penentuan sifat fisika kimia berdasarkan aturan lipinski mulai dari berat molekul <500 Da, nilai MlogP <5, jumlah ikatan hidrogen donor <5,

jumlah ikatan hidrogen akseptor <10, dan rentang nilai rektifitas molekul di antara 40 – 130. Berat molekul yang <500 menunjukkan ligan dapat

menembus membran sel. Nilai MlogP memperlihatkan polaritas ligan dalam pelarut lemak atau nonpolar. Namun, MlogP yang memiliki nilai yang rendah menunjukkan ligan yang cenderung larut dalam air (Hasan, I'anah dan Bahi, 2022). Hasil dari swissADME menunjukkan bahwa pelanggaran yang dimiliki oleh senyawa physanolide A, physagulin C, dan physagulin H yaitu 2 pelanggaran dengan nilai BM <500 dan nilai MR tidak dalam rentan 40 – 130. Oleh karna itu, senyawa tersebut kurang baik diberikan secara oral dan perlu modifikasi struktur untuk menentukan *drug-likeness* yang diharapkan.

Nilai dari jumlah hidrogen baik ikatan hidrogen bond-donor dan hidrogen bond akseptor memperlihatkan aktivitas senyawa di dalam tubuh (Hasan, I'anah dan Bahi, 2022). Tiga senyawa yang terpilih memperlihatkan nilai yang nilai yang memenuhi kriteria lipinski. Hal ini menandakan bahwa energi yang dibutuhkan dalam absorpsi senyawa yang semakin besar. Molekuler reaktif menggambarkan gaya dispersif london dalam interaksi yang terjadi (Putri *et al.*, 2023).

Tabel 5. Parameter Fisikokimia

Senyawa	BM (<500)	MlogP (<5)	HBA (≤10)	HBD (≤5)	MR (40-130)	Aturan Lipinski
Quarcetin	610,52	-3,89	16	10	143,43	No, 4 pelanggaran
Myrcetin	626,52	-4,35	17	1	143,40	No, 3 pelanggaran
Withangulatin A	526,52	2,20	0	2	137,99	No, 2 pelanggaran
Withangulatin I	524,60	2,12	8	1	136,99	No, 2 pelanggaran
Physanolide A	500,57	4,05	6	2	137,28	No, 2 pelanggaran
Physagulin C	542,52	1,50	9	2	137,44	No, 2 pelanggaran
Physagulin G	722,77	-1,50	15	7	173,17	No, 4 pelanggaran
Physagulin D	620,77	1,25	10	6	161,83	No, 3 pelanggaran
Physagulin E	620,77	-0,85	14	7	173,69	No, 4 pelanggaran
Physagulin H	525,52	2,28	8	1	136,27	No, 2 pelanggaran

Predksi toksisitas dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya toksisitas atau efek samping yang diuraikan okeh suatu senyawa dengan menggunakan aplikasi toxtree. Menurut parameter cramer rules senyawa physnolide A, physagulin C, dan physagulin H masuk dalam kelas III yaitu senyawa dengan toksisitas yang tinggi karena disebabkan oleh struktur heterosiklik dan lakton atau siklik diester yang memiliki sifat reaktif.

Berdasarkan parameter verhaar scheme yang memperlihatkan mode aksi toksisitas suatu senyawa. Physagulin C dan physagulin H masuk dalam kategori kelas III yaitu reaktifitas tidak spesifik kerena mengandung gugus epoksida atau azaridine dan tidak mengandung gugus ionik, sedangkan physanolide A masuk dalam kelas V yang berdasarkan aturan skema verharr senyawa tersebut tidak dapat diklasifikasikan. Parameter benigni memperlihatkan suatu senyawa yang

memiliki sifat karsinogenik. Senyawa yang tidak berpotensi mengakibatkan karsinogenitas adalah physanlide A karena tidak memiliki struktur alert (SA) untuk karsinogenitas. Akan tetapi, physagulin C dan physagulin H memiliki struktur alert (SA) sehingga dapat menyebabkan karsinogenik.

Menurut parameter kroes TTC senyawa physanolide A dan physagulin C masuk dalam kelas I yaitu di prediksi memiliki resiko paparan yang tidak di inginkan. Senyawa physagulin H masuk dalam kelas II yaitu toksisitasnya masih dapat ditoleransi. Seluruh senyawa memiliki ambang batas penggunaan tidak lebih dari 1,5 µg/hari.

Tabel 6. Prediksi Toksisitas

Senyawa	Cramer Rules	Verhaar Scame	Kroees TTC	Benigni/ Rule Base
Quercetin 3-O-rhamnosyl-(1->6)-galactoside	III	V	I	✓
Myricetin 3-neohesperidoside	III	V	I	✓
Withangulatin A	III	III	II	✓
Withangulatin I	III	III	II	✓
Physanolide A	III	V	I	-
Physagulin C	III	III	I	✓
Physagulin D	III	V	I	-
Physagulin E	III	V	II	✓
Physagulin G	III	V	II	✓
Physagulin H	III	III	II	✓

## SIMPULAN DAN SARAN

Senyawa yang dapat memiliki nilai penambatan terbaik dengan protein target bakteri *M. tuberculosis* adalah physanolide A, physagulin C, dan physagulin H. Prediksi farmakokinetik pada tiga senyawa tersebut tidak cocok untuk menjadi obat oral, sehingga diharapkan adanya modifikasi struktur untuk memperbaiki sifat fisikokimia yang berdasarkan aturan lipinski. Selain itu, prediksi toksisitas menunjukkan adanya toksisitas tinggi kecuali senyawa phisagulin H yang toksisitasnya masih dapat ditoleransi, dan tiga senyawa tersebut dapat mengakibatkan karsinogenitas kecuali Physanolide A, serta memiliki ambang

batas penggunaan senyawa tidak lebih dari 1,5 µg/hari.

Berdasarkan temuan penelitian, disarankan untuk melakukan modifikasi struktur kimia pada senyawa Physanolide A, Physagulin C, dan Physagulin H guna meningkatkan kesesuaian sifat fisikokimia dengan aturan Lipinski, sehingga lebih berpotensi sebagai obat oral. Selain itu, perlu dilakukan uji toksisitas lanjutan secara in vitro dan in vivo untuk memastikan keamanan senyawa, terutama karena sebagian menunjukkan toksisitas tinggi dan potensi karsinogenik. Physagulin H yang memiliki toksisitas paling rendah dapat diprioritaskan untuk pengembangan lebih lanjut. Mengingat batas

penggunaan harian yang rendah, pengembangan sistem penghantaran obat yang tepat juga diperlukan agar efektivitas tetap optimal pada dosis kecil.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arfan, A., Muliadi, R. dan Nur Rayani (2023) "Eksplorasi Senyawa Penghambat Enzim Salisilat Sintase dari *Mycobacterium tuberculosis* melalui Studi Penambatan Molekul dan Prediksi Sifat ADME," *Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), hal. 77–88. doi: 10.33772/lansau.v1i1.9.
- Bahi, R. R. R., Herowati, R. dan Harmastuti, N. (2020) "Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai Antihiperglikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas," *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 17(2), hal. 466. doi: 10.30595/pharmacy.v17i2.8944.
- Coban, A. Y. (2021) "Validation of a Novel Medium for Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium Tuberculosis* against First- and Second-Line Drugs: AYC.2.2 Agar and AYC.2.1 Broth," *International Journal of Mycobacteriology*, 10(1), hal. 19–25. doi: 10.4103/ijmy.ijmy.
- Desenia, A. P. et al. (2022) "Spondilitis Tuberkulosis : Epidemiologi , Diagnosis , Tatalaksana , dan Prognosis," *Agromedicine*, 9(1), hal. 5–14.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur (2022) *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2022*. Surabaya: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur.
- Fransiska, A. N. et al. (2023) "Molecular docking aktivitas senyawa antioksidan alami pada beberapa tanaman di indonesia," *Jurnal Farmasetis*, 12(1), hal. 55–60.
- Gholam, G. M. (2023) "Analisis Penambatan Molekuler Senyawa Mangiferin dari Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Sap 5 *Candida albicans*," *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 5(3), hal. 350–357. doi: 10.25026/jsk.v5i3.1065.
- Hartanti, I. R. et al. (2022) "Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*," *Jurnal Kimia*, 16(1), hal. 72. doi: 10.24843/jchem.2022.v16.i01.p 10.
- Hasan, R., I'anah, F. C. dan Bahi, R. R. R. (2022) "Docking Molekuler Senyawa Potensial Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Reseptor Folat," *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 2(2), hal. 519–526.
- Irwan, I., Hajrah., Satyarina, Y. (2021) "Simulasi Docking Senyawa Napthoquinones Umbi Bawang Tiwai ( *Eleutherine americana* Merr.) terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*," *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 13(1), hal. 92–28. doi: 10.25026/mpc.v13i1.449.
- Kalaimathi, K. et al. (2021) "Molecular docking and network pharmacology-based approaches to explore the potential of

- terpenoids for *Mycobacterium tuberculosis*,” *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 1(April 2024). doi: 10.1016/j.prmcm.2021.100002.
- Kemenkes RI (2022) *Profil Kesehatan Indonesia 2021, Pusdatin.Kemenkes.Go.Id.*
- Maison, D. P. (2022) “Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention,” *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 27, hal. 100300. doi: 10.1016/j.jctube.2022.100300.
- Paramita, S. et al. (2020) “Pemilihan Metode Perhitungan Kimia Komputasi Semi-empiris untuk Pengembangan 1,3,4-Thiadiazole Selection of Semi-empirical Calculation Method in Computational Chemistry for The Development of 1,3,4-Thiadiazole,” *J. Chem. Res.*, 8(1), hal. 51–56.
- Pralambang, S. D. dan Setiawan, S. (2021) “Faktor Risiko Kejadian Tuberkulosis di Indonesia,” *Jurnal Biostatistik, Kependidikan, dan Informatika Kesehatan*, 2(1), hal. 60. doi: 10.51181/bikfokes.v2i1.4660.
- Pratama, A. B., Herowati, R. dan Ansory, H. M. (2021) “Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit,” *Majalah Farmaseutik*, 17(2), hal. 233. doi: 10.22146/farmaseutik.v17i2.59297.
- Putri, R. G. et al. (2023) “Penambatan Molekuler Senyawa Aktif Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada Butirilkolinesterase sebagai Kandidat Antialzheimer,” *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(1), hal. 68. doi: 10.20961/alchemy.19.1.59676.68-85.