

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Berdasarkan penelitian terdahulu, Diana (2018) melakukan penelitian tentang kandungan senyawa kimia tanaman manggis. Peneliti ini melakukan uji senyawa kimia dalam ekstrak etanol daun manggis terhadap enzim xantin oksidase, etanol daun manggis memiliki nilai IC_{50} 20, 643 μ /ml, fraksinasi dari diklorometana menunjukkan nilai IC_{50} 0 μ /ml, dan fraksinasi dari etil asetat menunjukkan nilai IC_{50} 9, 961. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak dan fraksi ekstrak etanol daun manggis memiliki aktivitas antihiperurisemia yang kuat dan yang terkuat aktivitasnya dalam menghambat enzim xantin oksidase adalah fraksinasi etil asetat. Penelitian ini membuktikan bahwa tanaman manggis berpotensi untuk mengatasi hiperurisemia (Diana, 2018).

Hasil penelitian Obolskiy (2009) mendapatkan senyawa isolat yang terkandung dalam tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan struktur dasar seperti xanton terdapat pada buah manggis, daun manggis, biji, batang, kulit buah, dan inti kayu. Senyawa isolat daun dan buah manggis diantaranya a-mangostin; b-mangostin; 1,5,8-Trihydroxy-3-methoxy-2-(3-methylbut-2-enyl) xanthone; 1,6-Dihydroxy-3-methoxy-2-(3-methyl-2-butenyl) xanthone; Garcinone B; Garcinone C; Garcinone D; Garcinone E; Gartanin; Mangostanol; Mangostenone C; Mangostenone D; Mangostenone E; Mangostinone; 1,2-Dihydro-1,8,10 trihydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-9-(3-methylbut-2-enyl)furo[3,2a]xanthen-11-one; 1,3,7-Trihydroxy-2,8-di-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone; 11-Hydroxy-1-isomangostin; 6-Deoxy-7-demethyl mangostanin; 8-Deoxygartanin; Demethylcalabaxanthone; Thwaitesixanthone dan y-mangostin. Dari sekian banyak isolat yang terdapat dalam daun dan buah manggis perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk memastikan bahwa isolat tersebut benar memiliki kemampuan menghambat aktifitas xantin oksidase.

Penelitian pada saat ini dilakukan untuk mengetahui apakah senyawa isolat yang terkandung dalam tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang

diperoleh dari penelitian Obolsky dapat berinteraksi dengan enzim xantin oksidase. Sehingga pada penelitian ini akan dilakukan analisis *molecular docking* senyawa isolat dalam tanaman manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap enzim xanton oksidase beserta prediksi ADME.

B. Landasan Teori

1. Hiperurisemia

Asam urat (gout) adalah keadaan penumpukan kristal yang berasal dari gangguan metabolisme asam urat dalam sendi, jaringan periartikular, tulang dan organ lainnya (Salgal & Agrawal, 2015). Asam urat merupakan produk akhir dari degradasi purin. Purin dapat berasal dari makanan, konversi asam nukleat pada jaringan menjadi purin nukleotida dan sintesis *de novo* dari basis purin (Dipiro *et al.*, 2012). Kadar normal dari asam urat yaitu < 6 mg/dl (Shah *et al.*, 2014). Resiko dari asam urat akan menyebabkan manifestasi klinik deposisi asam urat meliputi arthritis gout, akumulasi kristal di jaringan yang merusak tulang (Tofus), batu urat, dan nefropati gout (Dianati, 2015).

Faktor resiko yang menyebabkan seseorang terkena asam urat yaitu adanya penggunaan obat-obatan dan alkohol (Salgal & Agrawal, 2015). Selain itu data prospektif menunjukkan bahwa konsumsi minuman ringan yang mengandung fruktosa dapat meningkatkan resiko asam urat pada pria (Choi and Gary, 2008). Penurunan asam urat dapat terjadi karena penyakit ginjal kronis, hipertensi, dan intoksikasi timbal (Salgal & Agrawal, 2015). Pasien yang menderita asam urat akan memiliki resiko kardiovaskular yang sangat tinggi, sehingga perlu strategi pencegahan yang optimal pada tahap ini (Andres *et al.*, 2017). Penyakit asam urat ini menyebabkan rasa sakit, hangat, dan bengkak pada persendian (Fua and Yee, 2016).

Purin merupakan basa nitrogen adenine, guanine dan hipoxantin. Basa purin dapat dalam bentuk bebas atau berikatan dengan pentose pada N9 membentuk nukleosida. Fosforilasi dari pentose pada atom C5 akan membentuk mono, di-, dan tri-nukleotida. Pembentukan purin dapat melalui dua jalur, yaitu sintesis *de novo* dan jalur *salvage*. Sintesis *de novo* terjadi di sitosol hepatosit dan terdiri dari dua tahap, yaitu pada tahap pertama pembentukan inosin

monofosfat (IMP) yang merupakan nukleotida induk, dan tahap kedua adalah konversi IMP menjadi adenosine monofosfat (AMP) serta guanosin monofosfat (GMP). Pembentukan IMP terjadi melalui sebelas reaksi dengan reaksi pertama adalah pembentukan 5 fosforibosil-1-pirofosfat (PRPP) dari ribose-5-fosfat yang dikatalisis oleh enzim PRPP-sintase. Reaksi kedua adalah PRPP bereaksi dengan glutamine membentuk 5-fosforibosilamin dan selanjutnya terjadi serangkaian reaksi sehingga terbentuk IMP. Inosin monofosfat yang terbentuk akan mengalami oksidasi dan aminasi sehingga terbentuk AMP dan GMP. Pada jalur *salvage* pembentukan nukleotida purin terjadi dengan bantuan enzim adenil-fosforibosil transferase dan hipoxantin guanine fosforibosil transferase (HGPRT). Kedua enzim tersebut mengkatalisis reaksi antara PRPP dengan basa purin bebas yang membentuk pada pemecahan nukleotida (Kumala, 2010).

Purin yang terbentuk, selanjutnya dapat mengalami degradasi nukleotida melalui dua tahap, yaitu pembentukan basa bebas hipoxantin atau xantin, dan tahap kedua adalah pembentukan asam urat. Pemecahan nukleotida menjadi basa bebas diperlukan tiga tahap reaksi yaitu pembebasan fosfat, pembebasan ribose-1-fosfat dan pelepasan amino. Sedangkan pembentukan asam urat melalui dua tahap; pertama oksidasi hipoxantin menjadi xantin dan tahap kedua adalah oksidasi xantin menjadi asam urat. Kedua tahap reaksi tersebut dikatalisis oleh enzim xantin oksidase (Kumala, 2010).

2. Obat Antihiperurisemia

a. Allopurinol

Obat hiperurisemik pilihan untuk gout kronik adalah allopurinol. Selain mengontrol gejala, obat ini juga melindungi fungsi ginjal. Allopurinol menurunkan produksi asam urat dengan cara menghambat enzim xantin oksidase. Allopurinol tidak aktif tetapi 60-70% obat ini mengalami konversi di hati menjadi metabolit aktif oksipurinol. Waktu paruh allopurinol berkisar antara 2 jam dan oksipurinol 12-30 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Oksipurinol diekskresikan melalui ginjal bersama dengan allopurinol dan ribosida allopurinol, metabolit utama kedua (Sukandar *et al.*, 2013).

b. Febuxostat

Febuxostat merupakan obat golongan xantin oksidase *inhibitor* yang direkomendasikan sebagai terapi hiperurisemia pada penderita asam urat yang memiliki kontraindikasi atau intoleransi terhadap allopurinol. Febuxostat memiliki struktur yang berbeda dengan allopurinol, bersifat lebih poten terhadap xantin oksidase yang tidak memiliki efek terhadap enzim lain pada metabolisme purin dan pirimidin. Dosis yang disarankan adalah 80 mg perhari, dan dapat ditingkatkan 120 mg perhari bila target kadar asam urat tidak tercapai setelah 2 sampai 4 minggu (Katzung, 2012).

c. Probenesid

Obat golongan urikosurik ini diberikan sebagai alternatif lini pertama pengobatan apabila didapatkan kontraindikasi terhadap obat golongan xantin oksidase *inhibitor*. Dosis yang diberikan pada orang dewasa yakni 500 mg, diberikan 2 kali perhari dan dosis maksimal gram perhari. Namun obat ini tidak dapat diberikan pada penderita yang mengalami penurunan fungsi ginjal dan riwayat batu saluran kemih (Sukandar *et al.*, 2012)

3. Tanaman Manggis

Manggis diyakini berasal dari Kepulauan Nusantara dan penanamannya telah berkembang lama di Asia Tenggara. Manggis tumbuh lambat dan berakar dangkal, tinggi tanaman mencapai 25 m, daun tebal dan kasar. Tanaman tumbuh dari dataran rendah sampai ketinggian 800 m dpl. Curah hujan yang diperlukan 1.500-2.500 mm/tahun dengan periode basah 6 bulan. Bunga manggis berwarna hijau pada bagian luar dan kuning ke merah di bagian dalam, dengan empat kelopak. Buah berbentuk bulat dengan bobot 75-150 g, kulit buah halus dan tebal berukuran 0,6-1,0 cm, warna buah hijau pucat bila belum matang dan ungu gelap setelah matang. Bagian dalam buah berisi 4-8 biji dengan daging buah berwarna putih, rasanya manis keasaman. Manggis dapat menyembuhkan dan mencegah penyakit kanker, mencegah tumbuhnya sel pada penyakit leukemia, dapat pula mencegah beberapa penyakit yang mematikan seperti diabetes, kanker, arthritis, dan jantung, mengurangi rasa

sakit, mengurangi tekanan darah tinggi, melawan radikal bebas. Buah manggis juga bermanfaat untuk melancarkan pencernaan di dalam tubuh karena kaya serat alami, menurunkan kadar kolesterol, mengatasi penyakit batu ginjal dan menambah energi (Hermanto, 2013).



Gambar 2.1: (a) daun manggis; (b) buah manggis (Hermanto, 2013)

a. Klasifikasi

Menurut Steenis (1947) klasifikasi tanaman *Garcinia mangostana* L. adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermathophyta
Divisi	: Magnoliphyta
Kelas	: Magnoliphyta
Ordo	: Malphigiales/Theales
Famili	: Clusiaceae
Genus	: Garcinia
Spesies	: <i>Garcinia mangostana</i> L.

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tumbuhan di dataran rendah dengan ketinggian 1500 meter di atas permukaan laut. Tinggi tanaman manggis dapat mencapai 25 meter dengan diameter pohon dapat mencapai 45 cm (Mardiana, 2011).

Manggis sudah terkenal di beberapa negara dengan nama yang beragam diantaranya *mangosteen* (Inggris), *mangoustainer* (Perancis), *manggistan* (Belanda), dan *mangostane* (Jerman). Di Indonesia pun, mempunyai

beberapa nama daerah, seperti di Minangkabau disebut manggih, dan di Jawa Barat dikenal dengan nama manggu (Rukmana, 2008).

b. Ciri Morfologi

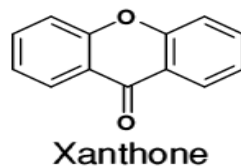
Batang tanaman manggis berbentuk pohon berkayu, tumbuh tegak ke atas hingga mencapai ketinggian 25 meter atau lebih. Kulit batangnya tidak rata dan berwarna kecoklat-coklatan. Daun manggis berbentuk oval, meruncing pendek dengan panjang 12-23 sentimeter dan lebar kira-kira 7 sentimeter. Struktur helai daun tebal dengan permukaan atas berwarna hijau mengkilap, permukaan bawah berwarna hijau kekuning-kuningan. Organ generatif tanaman manggis terdiri atas bunga, buah dan biji. Struktur bunga manggis mempunyai empat kelopak yang tersusun dalam dua pasang. Sedangkan mahkota bunga terdapat empat helai, berwarna hijau kekuning-kuningan dengan warna merah pada pinggirnya. Buah manggis berbentuk bulat dan berjuring (bercupat), sewaktu masih muda permukaan kulit buah berwarna hijau, namun setelah tua berubah menjadi ungu kemerah-merahan atau merah-muda. Pada bagian ujung buah terdapat juring (cupat) berbentuk bintang, jumlah juring buah ini berkisar 5-8 buah. Kulit buah manggis ukurannya tebal mencapai $\frac{1}{3}$ bagian dari buahnya (Rukmana, 2008).

c. Kandungan Kimia

Buah manggis dapat disajikan dalam keadaan segar. Komponen terbesar dari buah manggis adalah air, yaitu 83%. Komponen protein dan lemak yang dikandung sangat kecil. Buah manggis tidak mengandung vitamin A, tetapi mengandung vitamin B1 dan vitamin C.

Beberapa hasil penelitian yang pernah dilakukan diketahui bahwa rebusan kulit buah manggis memiliki efek antidiare. Menurut Kas taman (2007), buah manggis muda memiliki efek speriniostatik dan spermisida. Secara tradisional buah digunakan untuk mengobati diare, radang, amandel, keputihan, disentri, wasir dan borok. Kulit buah manggis digunakan untuk mengobati sariawan, disentri, nyeri urat, sembelit dan kulit batang digunakan untuk mengatasi nyeri perut dan akar untuk mengatasi haid yang tidak teratur.

Kandungan metabolit sekunder dalam kulit buah manggis yaitu tanin dan xantone. Xantone merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa poliphenol. Xantone sangat bermanfaat untuk kesehatan tubuh sebagai antioksidan, antiproliferatif, antiinflamasi dan antimikroba (Mardiana, 2012). Menurut Soedibyo (2008) dalam Alam Sumber Kesehatan, senyawa xantone, mangostin, garsinone, flavonoid dan tanin di buah manggis merupakan senyawa bioaktif fenolik. Senyawa-senyawa ini diduga berperan dalam menentukan jumlah antioksidan di manggis. Kulit buah manggis yang mengandung senyawa xantone memiliki fungsi antioksidan tinggi sehingga dapat menetralkan dan menghancurkan radikal bebas yang memicu munculnya penyakit degeneratif, seperti kanker, jantung, arthritis, katarak, dan diabetes mellitus.



Gambar 2.2: Struktur Kimia *Xanthone* (Poerwanto dkk, 2009)

4. Enzim Xantin Oksidase

Enzim penting yang berperan dalam sintesis asam urat adalah xantin oksidase yang sangat aktif bekerja dalam hati, usus halus dan ginjal. Tanpa bantuan enzim ini, asam urat tidak dibentuk. Xantin oksidase adalah kompleks metaloflavoprotein yang mengoksidasi hipoksantin menjadi xantin, dan xantin menjadi asam urat (Fields *et al.*, 1996). Selama proses oksidasi terjadi pembentukan radikal-radikal bebas yang dapat meningkatkan aktivitas xantin oksidase dan kadar asam urat dalam tubuh akan meningkat pula (Zhu *et al.*, 2004).

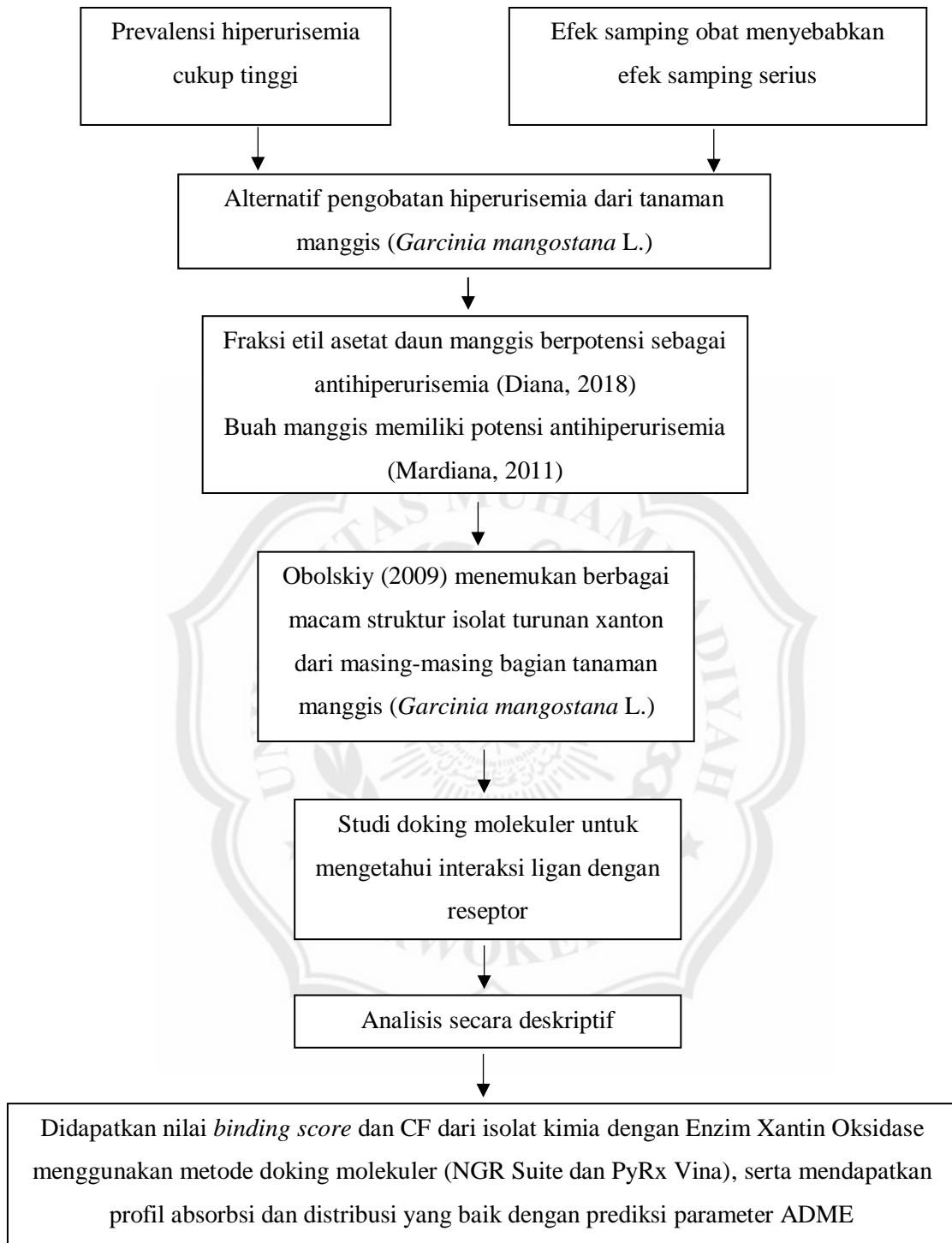
5. Docking

Molecular docking merupakan suatu teknik yang bisa digunakan untuk mempelajari interaksi yang terjadi dari suatu kompleks molekul antara biomolekul dengan molekul kecil atau ligan. Interaksi kompleks molekul

tersebut berorientasi untuk mencapai kestabilan. Tujuan dari doking molekuler adalah pemodelan struktural secara akurat dan memprediksi aktivitasnya secara tepat (Kitchen *et al.*, 2004). Terdapat dua aspek dalam doking molekuler yaitu fungsi skor dan penggunaan algoritma. Algoritma doking berfungsi untuk mengidentifikasi energi yang dihasilkan dari konformasi molekuler dan kemudian mencari konformasi yang memiliki energi bebas paling rendah dalam sistem. Penambatan molekuler juga digunakan untuk memperoleh nilai energi ikatan konformasi yang paling rendah dengan afinitas yang paling tinggi (Kroemer, 2007).

Ada banyak aplikasi yang digunakan untuk melakukan *virtual screening* dengan metode doking molekuler, yaitu PLANTS (*Protein-Ligand ANT System*), MVD (*Molegro Virtual Docking*), dan AutoDock (Korb *et al.*, 2006). AutoDock merupakan alat doking otomatis yang dirancang untuk memprediksi ikatan molekul berukuran kecil, seperti substrat atau obat (ligan) dengan struktur 3D biomolekuler (Morris *et al.*, 1998).

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan penelitian Diana (2018) fraksi etil asetat daun manggis berpotensi sebagai antihiperurisemia dan Mardiana (2011) buah manggis memiliki potensi antihiperurisemia karena memiliki struktur dasar xanton. Maka dapat ditarik kesimpulan bahwa senyawa isolat turunan xanton pada daun dan buah manggis mempunyai interaksi dengan enzim xantin oksidase dengan *molecular docking* metode PyRx-Vina dan NRGSuite.

