

I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Berdasarkan penelitian survei yang dilakukan oleh Wahyuni dan Nur (2024) di Instalasi Farmasi UPT RSUD Nene Mallomo Kabupaten Sidenreng Rappang, dari 98 responden, sebanyak 33,7% mengonsumsi obat tradisional saat menjalani pengobatan dokter, dan 27,3% di antaranya mengonsumsi obat sintetis bersamaan dengan obat tradisional. Sebagian besar responden menyatakan bahwa kombinasi tersebut dirasakan dapat mengurangi gejala penyakit (87,9%). Berdasarkan data tersebut, dapat dinyatakan bahwa penggunaan obat herbal secara bersamaan dengan obat konvensional masih banyak dilakukan oleh Masyarakat (1).

Pemanfaatan senyawa alam sebagai kandidat bahan baku obat terus menjadi bidang penelitian yang berkembang dalam ilmu farmasi. Rubraxanthone menjadi salah satu contoh yang banyak dikaji dalam penelitian (2). Senyawa ini diketahui memiliki aktivitas antimikroba (3) serta antioksidan (4). Selain itu, rubraxanthone juga menunjukkan efek antikanker terhadap sel MCF-7, DU-145, dan H-460 (5), serta mampu menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida dalam darah tikus jantan (6). Selain memiliki aktivitas tersebut, senyawa ini juga dilaporkan menunjukkan efek antiinflamasi (7) dan antiplatelet (8).

Rubraxanthone diketahui tidak hanya berasal dari satu tumbuhan, tetapi ditemukan pada berbagai spesies dalam genus *Garcinia*. Senyawa ini telah dilaporkan ada pada *Garcinia forbesii* (9), *Garcinia cowa* (7), *Garcinia griffithii* (10), *G. parvifolia* (11), *G. nitida* (12), dan *Garcinia tetrandra* (13). *Garcinia cowa* atau yang lebih dikenal dengan asam kandis oleh masyarakat Minangkabau merupakan salah satu spesies *Garcinia* yang sering digunakan sebagai obat tradisional. Bagian buah, kulit batang, dan akarnya dimanfaatkan untuk menurunkan demam, mengatasi infeksi, membantu pencernaan, serta memperlancar peredaran darah (14,15).

Enzim CYP450 merupakan kelompok besar hemoprotein yang berperan penting dalam proses metabolisme berbagai obat (75% obat) serta senyawa endogen di dalam tubuh (16,17). Enzim ini memegang peran penting dalam metabolisme Fase I (18). Isoenzim CYP450 utama yang terlibat dalam metabolisme

obat konvensional adalah CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, dan CYP3A5 (17). Aktivitas enzim CYP450 sangat rentan terhadap modulasi oleh senyawa asing (xenobiotik), termasuk bahan-bahan aktif dari produk alam. Inhibisi atau induksi CYP450 oleh suatu senyawa herbal dapat secara signifikan mengubah farmakokinetik obat lain yang diberikan bersamaan. Fenomena ini dikenal sebagai Interaksi Obat-Herbal (*Herb-Drug Interactions/HDI*) (19).

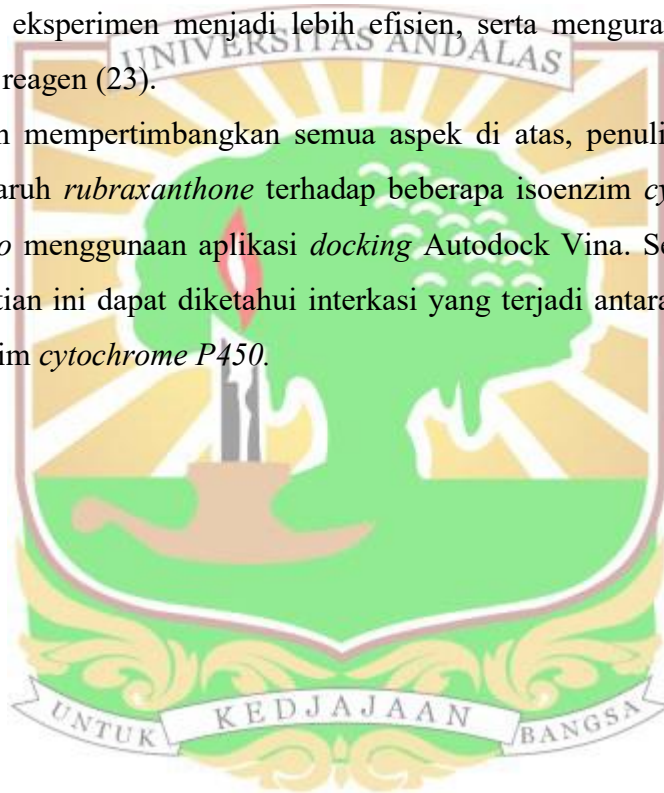
Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Foti, dkk. (2009), enam senyawa turunan *xanthone* (α -mangostin, γ -mangostin, gartanin, 3-isomangostin, 8-desoxygartanin, dan 9-hydroxycalabaxanthone) yang terdapat di dalam ekstrak manggis mampu menghambat berbagai isoenzim CYP450 secara signifikan, terutama CYP2C8 dan CYP2C9, dengan nilai IC_{50} dan KI yang rendah menunjukkan potensi inhibitor yang kuat. Selain sebagai inhibitor, enam turunan *xanthone* tersebut juga merupakan substrat beberapa isoenzim CYP450. α -mangostin dimetabolisme oleh CYP1A2, γ -mangostin oleh CYP2C9 dengan kontribusi tambahan dari CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4, dan CYP2D6, gartanin oleh CYP1A2, CYP2B6, dan CYP2D6, 3-isomangostin oleh CYP3A4, 8-desoxygartanin oleh CYP1A2, dan 9-hydroxycalabaxanthone juga oleh CYP1A2. Simulasi farmakokinetik menunjukkan bahwa kadar α -mangostin dalam plasma setelah konsumsi produk manggis komersial dapat melampaui nilai K_i nya, yang berarti potensi terjadinya interaksi obat-herbal secara *in vivo* sangat mungkin terjadi (20). Temuan tersebut membuktikan bahwa senyawa *xanthone* memiliki risiko dalam mempengaruhi metabolisme obat, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut pada *xanthone* spesifik lain yang belum dievaluasi, termasuk Rubraxanthone.

Penelitian oleh Hebert, dkk. (2004) menunjukkan bahwa penggunaan St. John's wort (*Hypericum perforatum*) dapat memengaruhi farmakokinetik tacrolimus, salah satu immunosupresan utama pada pasien transplantasi. Pada uji yang melibatkan 10 relawan sehat, herbal ini terbukti menurunkan kadar tacrolimus secara signifikan melalui peningkatan metabolisme obat, terutama akibat induksi enzim CYP3A4 dan transporter P-glycoprotein. Penurunan *area under the curve* (AUC) tacrolimus mencapai sekitar 34%, sehingga kadar obat menjadi lebih rendah

dari yang diharapkan. Temuan ini menunjukkan bahwa konsumsi St. John's wort berpotensi menurunkan efektivitas terapi immunosupresi (21).

Penggunaan pendekatan *in silico*, seperti pemodelan protein-ligan memungkinkan peneliti memahami bagaimana herbal berinteraksi dengan enzim CYP450. Selain itu, metode komputasi membantu menganalisis proses ikatan ligan, memprediksi konformasi baru pada situs aktif, dan memodelkan orientasi molekul herbal berdasarkan residu yang berperan penting di dalam enzim (22). Metode *in silico* memiliki beberapa kelebihan diantaranya yaitu dapat mengurangi jumlah senyawa yang perlu disintesis dan diuji, Mempercepat eksperimen dan prediksi sifat obat sehingga eksperimen menjadi lebih efisien, serta mengurangi penggunaan hewan uji dan reagen (23).

Dengan mempertimbangkan semua aspek di atas, penulis tertarik untuk meneliti pengaruh *rubraxanthone* terhadap beberapa isoenzim *cytochrome P450* secara *in silico* menggunakan aplikasi *docking* Autodock Vina. Sehingga, dengan adanya penelitian ini dapat diketahui interaksi yang terjadi antara *rubraxanthone* dengan isoenzim *cytochrome P450*.



1.2 Rumusan masalah

1. Bagaimana nilai skor *docking* senyawa rubraxanthone terhadap beberapa isoenzim *cytochrome p450* secara *in silico*?
2. Bagaimana interaksi antara senyawa rubraxanthone dengan beberapa isoenzim *cytochrome p450* secara *in silico*?

1.3 Tujuan penelitian

1. Untuk mengukur dan menganalisis nilai skor *docking* senyawa rubraxanthone terhadap beberapa isoenzim *cytochrome p450* secara *in silico*
2. Untuk menjelaskan interaksi antara senyawa rubraxanthone dengan beberapa isoenzim *cytochrome p450* secara *in silico*

1.4 Hipotesa penelitian

1. H0: Rubraxanthone memiliki pengaruh terhadap beberapa isoenzim CYP450 yang diteliti secara *in silico*.
2. H1: Rubraxanthone tidak memiliki pengaruh terhadap beberapa isoenzim CYP450 yang diteliti secara *in silico*.

