

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PRASYARAT GELAR	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.4 Manfaat Penelitian	9
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Tinjauan Tanaman Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> Linn.).....	11
2.1.1 Klasifikasi tanaman	11
2.1.2 Nama daerah tanaman.....	11
2.1.3 Morfologi tanaman	12

2.1.4	Ekologi dan penyebaran tanaman	12
2.1.5	Kandungan perikarpium manggis.....	12
2.1.6	Kegunaan dan toksisitas ekstrak perikarpium manggis.....	13
2.1.7	Tinjauan α -, β -, dan γ -mangostin	15
2.2	Tinjauan Tanaman Kumis Kucing (<i>Orthosiphon</i> <i>stamineus</i> Benth.).....	18
2.2.1	Klasifikasi tanaman	18
2.2.2	Nama daerah tanaman	18
2.2.3	Morfologi tanaman	19
2.2.4	Ekologi dan Penyebaran Tanaman.....	19
2.2.5	Kandungan daun kumis kucing	19
2.2.6	Kegunaan dan toksisitas daun kumis kucing	20
2.2.7	Tinjauan sinensetin.....	21
2.3	Tinjauan Diabetes Mellitus (DM)	22
2.4	Tinjauan <i>In-silico</i>	29
2.5	Tinjauan Reseptor SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel 6JB3.....	30
2.6	Tinjauan Reseptor Human Maltase-Glucoamylase	30
2.7	Tinjauan Aplikasi Penunjang	31
2.7.1	<i>Protein Data Bank</i>	31
2.7.2	AutodockTools	31
2.7.3	<i>pkCSM online tool</i>	31
2.7.4	<i>admetSAR online tool</i>	32
2.8	Tinjauan Tentang Bioavailabilitas.....	32
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL.....		39
3.1	Landasan Teoritik	39
3.2	Skema Kerangka Konseptual	46
3.3	Hipotesis Penelitian	47

BAB 4 METODE PENELITIAN.....	48
4.1 Rancangan Penelitian	48
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	48
4.3 Bahan Penelitian	48
4.4 Instrumen Penelitian	52
4.5 Variabel Penelitian	52
4.5.1 Variabel bebas	52
4.5.2 Variabel tergantung	53
4.5.3 Variabel terkendali	53
4.6 Definisi Operasional	54
4.7 Prosedur Kerja dan Pengumpulan Data.....	57
4.7.1 Penyiapan ligan	54
4.7.2 Penyiapan reseptor	54
4.7.3 Prediksi fitokimia	58
4.7.4 Prediksi farmakokinetik	58
4.7.5 Prediksi toksisitas	60
4.7.6 Validasi metode doking	60
4.7.7 Doking molekular senyawa uji	62
4.7.8 Analisis dan visualisasi doking molekular senyawa uji	62
4.8 Bagan Kerangka Operasional	63
4.8.1 Skema operasional penelitian	63
4.8.2 Skema operasional prediksi fisikokimia.....	64
4.8.3 Skema operasional prediksi farmakokinetik	65
4.8.4 Skema operasional prediksi toksisitas	65
4.8.5 Skema operasional doking molekular	66
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1 Prediksi Sifat Fisikokimia.....	67
5.2 Prediksi Farmakokinetik	68
5.3 Prdediksi Toksisitas	70

5.4	Prediksi Aktivitas Biologis	71
5.4.1	Validasi metode doking	72
5.4.2	Doking molekular terhadap reseptor SUR1- <i>Pancreatic</i> <i>K_{ATP} Channel</i>	72
5.4.3	Doking molekular terhadap reseptor Maltase-Glucoamylase	79
BAB 6 PEMBAHASAN		87
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....		102
7.1	Kesimpulan.....	102
7.1	Saran	102
DAFTAR PUSTAKA.....		104
LAMPIRAN.....		111

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Buah Manggis.....	11
Gambar 2. 2 Struktur kimia xanthone.....	13
Gambar 2.2 Struktur kimia α -mangostin	17
Gambar 2.3 Struktur kimia β -mangostin.....	17
Gambar 2.4 Struktur kimia γ -mangostin.....	17
Gambar 2.5 Tanaman kumis kucing.....	18
Gambar 2.6 Struktur kimia sinensetin.....	22
Gambar 2.7 Struktur kimia Repaglinide dan Miglitol.....	28
Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual.....	46
Gambar 4.1 Struktur kimia α -mangostin.....	49
Gambar 4.2 Struktur kimia β -mangostin.....	49
Gambar 4.3 Struktur kimia γ -mangostin.....	50
Gambar 4.4 Struktur kimia sinensetin	50
Gambar 4.5 Reseptor SUR1- <i>Pancreatic</i> K_{ATP} Channel.....	51
Gambar 4.6 Reseptor Maltase-Glucoamylase.....	52
Gambar 4.7 Skema operasional penelitian	63
Gambar 4.8 Skema operasional prediksi fisikokimia	64
Gambar 4.9 Skema operasional prediksi farmakokinetik.....	65
Gambar 4.10 Skema operasional prediksi toksisitas.....	65
Gambar 4.11 Skema operasional doking molekular.....	66
Gambar 5.1 Struktur 3D makromolekul SUR1- <i>Pancreatic</i> K_{ATP} Channel....	73
Gambar 5.2 Hasil identifikasi sisi aktif <i>pocket</i> makromolekul	

	<i>SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel</i>	73
Gambar 5.3	Ikatan antara α -mangostin dengan reseptor <i>SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel</i> beserta residu asam amino dari ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals.....	77
Gambar 5.4	Ikatan antara β -mangostin dengan reseptor <i>SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel</i> beserta residu asam amino dari ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals..	77
Gambar 5.5	Ikatan antara γ -mangostin dengan reseptor <i>SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel</i> beserta residu asam amino dari ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals.....	78
Gambar 5.6	Ikatan antara sinensetin dengan reseptor <i>SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel</i> beserta residu asam amino dari ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals	78
Gambar 5.6	Ikatan antara Repaglinide dengan reseptor <i>SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel</i> beserta residu asam amino dari ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals	78
Gambar 5.8:	Struktur 3D makromolekul Maltase-Glucoamylase yang berikatan dengan ligan <i>cocrystal 3CU</i> (PDB: 3CTT)	79
Gambar 5.9	Hasil identifikasi sisi aktif <i>pocket</i> makromolekul Maltase-Glucoamylase pada Protein Plus <i>online tool</i>	80
Gambar 5.10:	Ikatan antara α -mangostin dengan reseptor Maltase-Glucoamylase beserta residu asam amino dari ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals.	80
Gambar 5.11:	Ikatan antara β -mangostin dengan reseptor Maltase-Glucoamylase beserta residu asam amino dari ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals.....	84
Gambar 5.12:	Ikatan antara γ -mangostin dengan reseptor Maltase-Glucoamylase beserta residu asam amino dari ikatan Hidrogen dan ikatan van der Waals.	85
Gambar 5.13:	Ikatan antara sinensetin dengan reseptor Maltase-Glucoamylase beserta residu asam amino dari ikatan	

hidrogen dan ikatan van der Waals. 85

Gambar 5.14: Ikatan antara Miglitol dengan reseptor

Maltase-Glucoamylase beserta residu asam amino dari ikatan
hidrogen dan ikatan van der Waals. 86

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria inklusi dan eksklusi pencarian sumber pustaka terkait parameter bioavailabilitas α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin dan sinensetin.....	33
Tabel 2.2 Review parameter bioavailabilitas dari α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin.	34
Tabel 4.1 Parameter fisikokimia.....	54
Tabel 4.2 Parameter farmakokinetik.....	54
Tabel 4.3 Parameter toksisitas.....	55
Tabel 4.4 Parameter <i>docking molekular</i>	56
Tabel 5.1 Prediksi sifat fisikokimia dari senyawa α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, dan sinensetin.....	67
Tabel 5.2 Prediksi farmakokinetik (ADME) senyawa α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, dan sinensetin dengan menggunakan program pkCSM <i>online tool</i>	68
Tabel 5.3 Prediksi toksisitas senyawa α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, dan sinensetin dengan menggunakan program admetSAR <i>online tool</i>	70
Tabel 5.4 Hasil validasi proses docking molekular ligan <i>cocrytstal</i> dengan reseptor.	71
Tabel 5.5 <i>Estimated free energy of binding</i> (ΔG) dan <i>estimated</i> <i>inhibition constant</i> (K_i) dari senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin dan perbandingan Repaglinide terhadap reseptor PDB: 6JB3.....	74
Tabel 5.6 Perbandingan interaksi residu asam amino ligan uji dan ligan <i>cocrystal</i>	76
Tabel 5.7 Total interaksi residu asam amino hasil docking molekular antara ligan uji dengan reseptor SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel..	76
Tabel 5.8 <i>Estimated free energy of binding</i> (ΔG) dan <i>estimated</i> <i>inhibition constant</i> (K_i) dari senyawa α -, β -, γ -mangostin dan	

sinensetin dan pembanding Miglitol terhadap reseptor

PDB: 3CTT..... 81

Tabel 5.9 Perbandingan interaksi residu asam amino ligan uji dan ligan

pembanding83

Tabel 5.10 Total interaksi residu asam amino hasil doking molekular

antara ligan uji dengan reseptor Maltase-Glucoamylase..... 86

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Kode SMILES Senyawa Uji.....	111
LAMPIRAN 2 Data Fisikokimia dari admetSAR <i>Online Tool</i>	112
LAMPIRAN 3 Data Farmakokinetik dari pkCSM <i>Online Tool</i>	116
LAMPIRAN 4 Data Validasi Proses Doking Molekular.....	120
LAMPIRAN 5 Data <i>Estimated Free Energy Of Binding</i> (ΔG) dan <i>Estimated Inhibition Constant</i> (K_i) Dari Ligan Uji Dan Ligan Pembanding Terhadap Reseptor 6JB3	122
LAMPIRAN 6 Data <i>Estimated Free Energy Of Binding</i> (ΔG) dan <i>Estimated Inhibition Constant</i> (K_i) Dari Ligan Uji Dan Ligan Pembanding Terhadap Reseptor 3CTT	127

DAFTAR SINGKATAN

HBA	= Hidrogen Bond Acceptor
HBD	= Hidrogen Bond Donor
VDss	= Volume of Distribution steady state
BBB	= Blood Brain Barrier
CYP2D6	= Cytochrome 2D6
OCT2	= Organic Cation Transporter 2