

Studi In Silico Perbandingan Aktivitas Penghambatan Senyawa dari Kulit Buah Manggis dan Obat Sintetis Ethambutol sebagai Inhibitor Protein *Mycobacterium tuberculosis*

Mega Silvia Hastuty Arafani¹, Dimas Teguh Prasetyo¹, Maulidya Nanda Nur Illah¹, Niken Ariningtyas¹, Mar'ie Zidan Ma'ruf¹, Aprilia Dwi Fatimah¹, Nabila Fara Ilhamy¹, Delima Rizkya Rahma¹, Nur Laila¹, Muhammad Aqsal Ocky¹, Fairuzah Qolbi Karimah¹

¹ Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Jl. Gajayana No. 50, Kota Malang, Indonesia
Email: arafaniarofah@gmail.com

ABSTRACT

Tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* can be transmitted through the air and is not always cured by synthetic drugs, so the use of natural compounds is an alternative treatment. The aim of this study was to identify the interaction between mangosteen peel natural compounds, namely gartanin, β -mangostin, and garsinone, with target receptors in the form of *Mycobacterium tuberculosis* proteins. Assessment of the potential of natural compounds against *Mycobacterium tuberculosis* was carried out through in silico studies with molecular docking methods, using target proteins from NCBI, with Gartanin, β -mangostin, and Garsinol as trials, and ethambutol as a comparator. This study used PyRx, pyMOL, and Biovia Discovery Studio software. The molecular docking results showed that the binding affinity values for each compound were Gartanin -8.8, β -Mangostin -5.7, and Garsinon -6.7. Meanwhile, binding energy test was only conducted on Gartanin because it has the lowest binding affinity. The binding energy results of Gartanin compared to ethambutol were 260.7 and 219.4, respectively, indicating that Gartanin has stronger binding to the target protein than ethambutol. Therefore, Gartanin from mangosteen peel is a potential candidate in the development of new therapies for tuberculosis patients. The results of this study are expected to be the basis for further studies through in vitro and in vivo tests to ensure the effectiveness and safety of using active compounds from mangosteen peel in the treatment of tuberculosis.

Keywords: in silico, mangosteen, molecular docking, tuberculosis

ABSTRAK

Tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dapat menular melalui udara dan tidak selalu sembuh dengan obat sintetis, sehingga penggunaan senyawa alam menjadi alternatif pengobatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi interaksi antara senyawa alami kulit manggis, yaitu gartanin, β -mangostin, dan garsinon, dengan reseptor target berupa protein *Mycobacterium tuberculosis*. Penilaian potensi senyawa alam terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dilakukan melalui studi *in silico* dengan metode *docking molecular*, menggunakan protein target dari NCBI, dengan Gartanin, β -mangostin, dan Garsinol sebagai uji coba, serta ethambutol sebagai pembandingan. Penelitian ini menggunakan perangkat lunak PyRx, pyMOL, dan Biovia Discovery Studio. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa nilai *binding affinity* untuk masing-masing senyawa adalah Gartanin -8.8, β -Mangostin -5.7, dan Garsinon -6.7. Sementara itu, uji *binding energy* hanya dilakukan pada Gartanin karena memiliki *binding affinity* terendah. Hasil *binding energy* Gartanin dibandingkan dengan ethambutol berturut-turut adalah 260.7 dan 219.4, yang menunjukkan bahwa Gartanin memiliki ikatan lebih kuat dengan protein target dibandingkan ethambutol. Oleh karena itu, Gartanin dari kulit manggis berpotensi menjadi kandidat dalam pengembangan terapi baru bagi penderita tuberkulosis. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi studi lebih lanjut melalui uji in vitro dan in vivo untuk memastikan efektivitas serta keamanan penggunaan senyawa aktif kulit manggis dalam pengobatan tuberkulosis.

Kata Kunci: in silico, manggis, molecular docking, tuberculosis

Cara sitasi: Arafani, M. S. H., Prasetyo, D. T., Illah, M. N. R., Ariningtyas, N., Ma'ruf, M. Z., Fatimah, A. D., Ilhamy, N. F., Rahma, D. R., Laila, N., Ocky, M. A., & Karimah, F., Q. (2025). Studi In Silico Perbandingan Aktivitas Penghambatan Senyawa dari Kulit Buah Manggis dan Obat Sintetis Ethambutol sebagai Inhibitor Protein *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioed: Jurnal Pendidikan Biologi*, 13 (1), 34-46.
DOI: <http://dx.doi.org/10.25157/jpb.v13i1.18118>

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang dapat menyerang individu di berbagai kelompok usia, mulai dari anak-anak hingga lanjut usia. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang terutama menginfeksi paru-paru, namun juga dapat menyebar ke organ lain seperti kelenjar getah bening, pleura, tulang, dan sistem pencernaan (Sivapathasundharam & Gururaj, 2020). Penularan TBC terjadi melalui udara, khususnya melalui droplet yang dilepaskan saat penderita batuk atau bersin (Kristini & Hamidah, 2020). *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa sekitar seperempat populasi dunia telah terinfeksi bakteri ini, menjadikannya salah satu penyakit infeksi dengan prevalensi tinggi secara global (WHO, 2021). Di Indonesia pada tahun 2022, jumlah kasus baru TBC yang terdeteksi mencapai lebih dari 724.000, dan angka tersebut meningkat menjadi 809.000 kasus pada tahun 2023. Jumlah ini menunjukkan peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan periode sebelum pandemi, di mana rata-rata kasus yang terdeteksi kurang dari 600.000 per tahun (Kemenkes, 2024).

Beberapa faktor risiko yang meningkatkan kerentanan seseorang terhadap TBC diantaranya adalah sistem imun yang lemah akibat kekurangan gizi, penyakit penyerta, atau kondisi lingkungan yang kurang sehat. Individu yang berada dalam kelompok rentan, seperti anak-anak, remaja, dewasa, serta lansia, memiliki risiko lebih tinggi untuk terinfeksi dan mengalami komplikasi akibat penyakit ini. Oleh karena itu, upaya pencegahan dan pengendalian, termasuk peningkatan status gizi, deteksi dini, serta kepatuhan terhadap pengobatan, menjadi langkah krusial dalam mengurangi angka kejadian TBC di masyarakat (Sari, 2018).

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yakni bakteri berbentuk basil yang memiliki dinding sel tebal dan sifat yang kuat, sehingga memerlukan pengobatan dalam jangka waktu panjang. Penyakit ini terutama menyerang paru-paru, dengan sekitar 90% kasus ditemukan pada organ tersebut, meskipun dapat pula menginfeksi organ lain seperti kelenjar getah bening, tulang, dan sistem pencernaan. Pengobatan TBC umumnya dilakukan dengan pemberian obat-obatan sintesis dalam jangka waktu minimal enam bulan, dan jika dikonsumsi sesuai dengan prosedur medis yang tepat, sebagian besar kasus dapat disembuhkan (Endriyatno & Santoso, 2018).

Permasalahan resistensi obat menjadi tantangan serius dalam pengendalian TBC, terutama ketika pengobatan sebelumnya tidak dijalankan secara optimal, baik akibat ketidakpatuhan pasien maupun faktor lain seperti akses terhadap obat yang terbatas. Resistensi ini menyebabkan berkurangnya efektivitas obat lini pertama, sehingga membutuhkan alternatif terapi yang lebih kuat dan kompleks. Salah satu solusi yang tengah dikembangkan adalah penelitian terhadap obat baru berbasis bahan alam, yang diharapkan dapat menjadi terapi tambahan dalam menangani kasus TBC resisten obat serta mengurangi dampak negatif dari penggunaan antibiotik sintesis dalam jangka panjang (Siregar, 2019).

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi, menjadikannya sumber potensial bagi pengembangan bahan makanan dan obat-obatan alami. Salah satu kekayaan hayati yang memiliki nilai farmakologis tinggi adalah buah manggis (*Garcinia mangostana*), yang dikenal sebagai *The Queen of Tropical Fruit* karena kandungan nutrisinya yang berlimpah serta berbagai manfaat kesehatannya. Bagian kulit manggis, yang sering kali dianggap sebagai limbah, ternyata memiliki potensi besar dalam dunia medis karena mengandung berbagai senyawa aktif dengan sifat antioksidan, antitumor, antialergi, antiinflamasi, antibakteri, dan antivirus (Salasa, et al., 2018).

Senyawa kimia utama yang terkandung dalam kulit manggis meliputi xanton, mangostin, garcinon, flavonoid, dan tannin, yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis. Secara khusus, xanton dalam kulit manggis telah diteliti sebagai kandidat potensial untuk pengobatan berbagai penyakit (Rubiyanti, et al., 2016). Dalam konteks tuberkulosis (TBC), penelitian berbasis *molecular docking* dan skrining prediksi menunjukkan bahwa senyawa gartanin dan 8-deoksigartanin memiliki aktivitas

terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Hasil penelitian ini membuka peluang bagi pengembangan terapi berbasis bahan alam sebagai alternatif atau komplementer terhadap pengobatan TBC konvensional, terutama dalam mengatasi tantangan resistensi obat yang semakin meningkat (Maftucha, et al., 2022).

Ethambutol merupakan salah satu obat sintesis yang digunakan dalam terapi tuberkulosis (TBC) dengan mekanisme kerja menekan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*. Obat ini bersifat bakteriostatik dan bekerja baik di dalam maupun di luar sel dengan cara menghambat biosintesis dinding sel mikobakteria, khususnya arabinogalaktan dan lipoarabinomanan, yang berperan dalam menjaga struktur dan integritas sel bakteri (Putri, et al., 2024). Dengan terganggunya proses ini, metabolisme sel bakteri menjadi tidak stabil, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Namun, resistensi terhadap ethambutol telah menjadi tantangan dalam pengobatan TBC, di mana sekitar 65% isolat *M. tuberculosis* yang resisten menunjukkan mutasi pada gen *embCAB*. Mutasi ini mengganggu efektivitas ethambutol dalam menghambat biosintesis dinding sel bakteri, sehingga memerlukan strategi pengobatan kombinasi atau alternatif untuk mengatasi resistensi tersebut (Zhao, et al., 2015).

Kulit manggis (*Garcinia mangostana*) memiliki potensi sebagai alternatif pengobatan anti tuberkulosis berbasis bahan alam, terutama melalui senyawa aktifnya yang telah diuji menggunakan metode *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan teknik skrining *in silico* yang digunakan untuk mengevaluasi interaksi antara protein target, seperti enzim penting dalam *Mycobacterium tuberculosis*, dengan senyawa ligan, termasuk senyawa alam (Li, et al., 2019). Penilaian efektivitas suatu senyawa dalam metode ini didasarkan pada skor *docking* dan kesamaan residu antara ligan asli dengan senyawa alam yang diuji. Semakin rendah (negatif) skor *docking*, semakin kuat interaksi yang terbentuk antara senyawa dengan target protein, yang menunjukkan potensi farmakologis yang lebih tinggi. Selain itu, kesamaan residu yang terlibat dalam interaksi menjadi indikator tambahan dalam menentukan potensi suatu senyawa alam sebagai kandidat obat antituberkulosis, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitasnya melalui uji *in vitro* dan *in vivo* (Endriyatno & Santoso, 2018). Berdasarkan uraian tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi antara senyawa alami kulit manggis, yaitu gartanin, β -mangostin, dan garsinon, dengan reseptor target berupa protein *Mycobacterium tuberculosis*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode komputasi (*in silico*) untuk menelusuri potensi senyawa aktif dalam kulit manggis (*Garcinia mangostana*) sebagai agen antituberkulosis. Proses analisis dilakukan menggunakan teknik *molecular docking*, yang berfungsi untuk memprediksi interaksi antara ligan (senyawa uji) dan reseptor (protein target) (Maftucha, et al., 2022). Sebagai pembanding, digunakan ethambutol, salah satu obat antituberkulosis yang telah digunakan secara klinis, guna mengevaluasi efektivitas senyawa alami dalam menghambat aktivitas bakteri penyebab tuberkulosis.

Evaluasi hasil *molecular docking* dilakukan dengan membandingkan skor *docking* dan *binding energy* antara senyawa alami dan ethambutol. Semakin rendah (lebih negatif) skor *docking* yang diperoleh suatu senyawa, semakin kuat interaksi yang terbentuk antara ligan dan reseptor, yang berimplikasi pada potensi penghambatan yang lebih tinggi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Jika senyawa dari kulit manggis menunjukkan skor *docking* lebih rendah dibandingkan ethambutol, maka senyawa tersebut memiliki peluang lebih besar sebagai kandidat alternatif atau komplementer dalam terapi tuberkulosis. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi studi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan efektivitas serta keamanan penggunaan senyawa aktif kulit manggis dalam pengobatan tuberkulosis. Prosedur dari penelitian ini meliputi:

1. Preparasi Protein

Dalam penelitian ini, struktur tiga dimensi protein *Mycobacterium tuberculosis* diperoleh dari situs *Protein Data Bank* (www.pdb.org) dalam format *.pdb*. Untuk keperluan analisis, protein tersebut diproses dengan memisahkannya dari ligand asli serta menghilangkan molekul air yang menyertainya, sehingga hanya tersisa rantai utama protein. Proses pemisahan ini dilakukan menggunakan perangkat lunak PyMOL dan BIOVA Discovery Studio, kemudian hasilnya disimpan dalam format *.pdb*.

2. Preparasi Ligand

Ligand yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Gartanin, β -mangostin, Garsinol, dan senyawa ethambutol. Struktur molekul dari masing-masing ligand diperoleh melalui situs *PubChem* (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

3. Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *AutoDock Vina* yang terintegrasi dalam aplikasi PyRx. Proses validasi dilakukan dengan menambatkan kembali ligand asli (Gartanin, β -mangostin, dan Garsinol) pada protein yang berinteraksi dengan ethambutol. Seluruh berkas yang diperlukan dalam proses ini disimpan dalam satu folder yang sama. Pengaturan *grid box* dilakukan menggunakan *AutoDock Tools*, dengan posisi yang disesuaikan agar berada di pusat ligand. Parameter yang diperoleh dari *grid box* kemudian dicatat dalam berkas *conf.txt*, yang berisi informasi mengenai proses *docking*. Selanjutnya, nilai energi afinitas dihitung melalui *Command Prompt* pada PyRx. Dari hasil yang diperoleh, konformasi dengan nilai afinitas paling rendah dipilih dan disimpan dalam folder yang telah ditentukan.

4. Docking Molekuler

Proses *docking* molekuler dilakukan dengan menggunakan *AutoDock Vina*, di mana setiap ligand ditambatkan ke protein reseptor. Seluruh berkas yang diperlukan untuk validasi *docking* disimpan dalam satu folder yang sama. Pengaturan *grid box* dilakukan melalui *AutoDock Tools*, dengan posisi yang ditempatkan di pusat ligand. Parameter yang diperoleh dari *grid box* dicatat dalam berkas *conf.txt* yang berisi informasi mengenai proses *docking*. Perhitungan nilai energi afinitas dilakukan menggunakan *Command Prompt Windows* (CMD) dengan menjalankan perintah *vina.exe -config conf.txt -log log.txt*, kemudian menekan tombol *enter*. Konformasi dengan nilai energi afinitas paling rendah dipilih sebagai hasil akhir.

5. Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak PyMOL dan BIOVA Discovery Studio. PyMOL digunakan untuk menampilkan interaksi antara *ligand* dan residu asam amino dalam bentuk tiga dimensi, sedangkan BIOVA *Discovery Studio* digunakan untuk memvisualisasikan interaksi tersebut dalam bentuk dua dimensi, termasuk interaksi melalui ikatan hidrogen.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Skrining Lipinski Senyawa Aktif

Skrining Lipinski digunakan untuk menilai kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan parameter farmakokinetik, seperti kelarutan dan permeabilitas. Tahap ini bertujuan untuk memvalidasi ligan pembeding (ethambutol) serta ligan senyawa aktif dari kulit manggis, yaitu gartanin, β -mangostin, dan garsinol, sebelum dilakukan *molecular docking*. Persiapan validasi *docking* dilakukan dengan memastikan bahwa seluruh berkas yang diperlukan berada dalam satu folder yang sama. Proses *docking* menggunakan perangkat lunak *AutoDock Tools*, di mana *grid box* disesuaikan agar pusatnya berada pada posisi optimal ligan. Konfigurasi *docking* kemudian disimpan dalam file *conf.txt* dengan parameter *grid box* yang telah ditentukan. Eksekusi *docking* dilakukan melalui *Command Prompt* (CMD) menggunakan perintah *vina.exe -config conf.txt -log log.txt*, yang menghasilkan data interaksi antara ligan dan reseptor. Pemilihan konformasi terbaik didasarkan pada nilai afinitas terendah, di mana semakin negatif nilai afinitas

menunjukkan ikatan yang lebih stabil dan potensi penghambatan yang lebih tinggi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Banegas-Luna, et al., 2018). Hasil yang diperoleh dari skrining Lipinski disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Lipinski

No.	Ligand	MW	HBD	HBA	LogP	MR
1.	Pembanding: ethambutol	262.3	3	5	1.40	68.15
2.	Gartanin	396.4	1	6	3.91	112.64
3.	β -Mangostin	424.4	2	6	4.97	124.46
4.	Garsinon	380.43	3	5	4.62	113.50

Tabel 1 menyajikan hasil skrining Lipinski senyawa aktif. Aturan Lipinski merupakan parameter farmakokinetik yang digunakan untuk menilai kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan lima kriteria utama, yaitu berat molekul, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta nilai lipofilik (log P). Senyawa yang memenuhi aturan ini dianggap memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk dapat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dengan baik dalam tubuh manusia. Dalam penelitian *in silico*, skrining menggunakan aturan Lipinski menjadi langkah awal yang penting untuk menilai potensi suatu senyawa sebelum diuji lebih lanjut dalam uji praklinis maupun klinis (Lipinski, et al., 2012).

Senyawa gartanin yang berasal dari kulit manggis telah memenuhi aturan Lipinski, sehingga berpotensi sebagai kandidat obat anti tuberkulosis. Berat molekul gartanin adalah 396,4 Dalton, masih dalam batas yang ditetapkan, yaitu kurang dari 500 Dalton. Selain itu, jumlah donor ikatan hidrogen pada gartanin kurang dari lima dan jumlah akseptor kurang dari sepuluh, sesuai dengan persyaratan Lipinski. Nilai log P gartanin juga berada dalam rentang optimal, yang menunjukkan keseimbangan antara kelarutan dalam air dan lemak. Namun, senyawa dengan hidrofobisitas tinggi dapat memiliki risiko toksisitas yang lebih besar karena cenderung terdistribusi luas dan bertahan lama dalam membran lipid sel. Oleh karena itu, meskipun gartanin menunjukkan kelayakan sebagai kandidat obat, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan efektivitas dan keamanannya dalam terapi antituberculosis (Nurfadhila, et al., 2022).

2. Hasil Docking Ligand

Hasil docking antara ligand *Mycobacterium tuberculosis* disajikan dalam tabel 2 berikut.

Tabel 2. Hasil Docking

Ligand	Binding Affinity	Binding Energy
Gartanin	-8.8	260.7
β -Mangostin	-5.7	-
Garsinon	-6.7	-
Ethambutol	-6	219.4

Pada tabel 2 tersebut menjelaskan mengenai hasil *binding affinity* dan *binding energy* antara senyawa senyawa alami dengan ethambutol sebagai senyawa sintesis. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa interaksi ligan uji dengan reseptor *Mycobacterium tuberculosis* lebih kuat dibandingkan ethambutol, sebagaimana ditunjukkan oleh nilai energi Gibbs (ΔG) yang lebih rendah. Native ligand TRS memiliki nilai ΔG sebesar -8.8 kkal/mol, sedangkan ethambutol hanya -6 kkal/mol, menunjukkan bahwa native ligand memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi dibandingkan obat pembanding. Menariknya, dua senyawa aktif dari kulit manggis, yakni gartanin dan 8-deoksigtartanin, memiliki nilai ΔG yang lebih rendah dari native ligand, mengindikasikan ikatan yang lebih kuat dengan reseptor target. Hasil molecular docking lebih lanjut menunjukkan bahwa nilai binding affinity untuk masing-masing senyawa adalah gartanin -8.8 kkal/mol, β -mangostin -5.7 kkal/mol, dan garsinon -6.7 kkal/mol, dengan binding energy gartanin dibandingkan ethambutol berturut-turut sebesar 260.7 dan 219.4. Hal ini mengonfirmasi bahwa gartanin memiliki ikatan lebih kuat dengan protein target dibandingkan ethambutol. Dengan demikian, gartanin dan 8-deoksigtartanin berpotensi lebih efektif sebagai inhibitor protein *Mycobacterium tuberculosis*

dibandingkan ethambutol dan dapat dipertimbangkan sebagai kandidat kuat dalam pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam untuk tuberculosis (Maftucha, et al., 2022).

Nilai energi Gibbs (ΔG) merupakan parameter utama dalam *molecular docking* yang digunakan untuk menilai kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor. Semakin rendah (negatif) nilai ΔG , semakin kuat interaksi yang terbentuk, menunjukkan bahwa ligan memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk berikatan dengan reseptor target (Suhadi, et al., 2019). Dalam penelitian ini, perbandingan nilai Gibbs antara ethambutol dan senyawa aktif dari kulit manggis menunjukkan bahwa beberapa senyawa alami memiliki nilai ΔG yang lebih rendah dibandingkan ethambutol. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki interaksi yang lebih stabil dan lebih kuat dengan protein *Mycobacterium tuberculosis*, yang berpotensi meningkatkan efektivitas penghambatan terhadap bakteri penyebab tuberculosis.

Stabilitas suatu senyawa sebagai inhibitor ditentukan oleh rendahnya energi ikatan yang dihasilkan dalam proses *docking* (Ahsana, et al., 2021). Jika nilai *docking* suatu senyawa lebih rendah dibandingkan dengan reseptor targetnya, maka senyawa tersebut berpotensi sebagai inhibitor yang efektif terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan hasil *molecular docking*, senyawa aktif dari kulit manggis menunjukkan potensi sebagai alternatif terapi anti-TBC, karena memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik dibandingkan ethambutol. Temuan ini mengindikasikan bahwa senyawa alami seperti gartanin, β -mangostin, dan garsinon dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai agen terapi berbasis bahan alam untuk mendukung pengobatan tuberculosis, terutama dalam menghadapi resistensi terhadap obat konvensional (Lelita, et al., 2017).

3. Perbandingan Gartanin dan Ethambutol serta Visualisasi Hasil *Docking*

Data perbandingan jumlah interaksi Ethambutol dan Gartanin disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan Interaksi Ethambutol dengan Gartanin

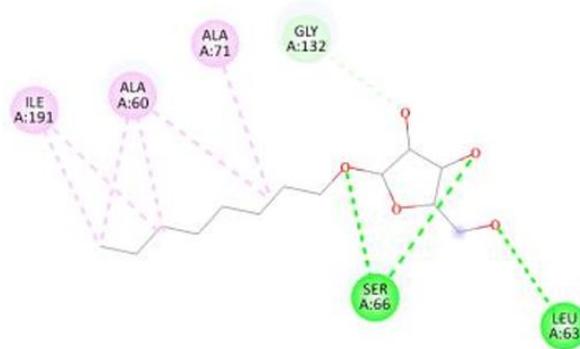
Warna	Kategori	Tipe	Jumlah Interaksi	
			Ethambutol	Gartanin
	H-Bond	Conventional Hydrogen Bond	2	2
	Elektrostatik	Pi-Cation	0	1
	H-Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	1	2
	Hidrofbik	Pi-Sigma	0	1
	Hidrofbik	Pi-Pi T shaped	0	1
	Hidrofbik	Alkyl	3	2
	Hidrofbik	Pi-Alkyl	0	2

Berdasarkan tabel 3, perbandingan jumlah interaksi gartanin maupun ethambutol memiliki dua interaksi dalam kategori H-Bond dengan tipe Conventional Hydrogen Bond. Namun, gartanin menunjukkan interaksi yang lebih beragam dan lebih banyak dibandingkan ethambutol, terutama dalam kategori Elektrostatik (Pi-Cation) dan H-Bond (Pi-Donor Hydrogen Bond), di mana gartanin memiliki lebih banyak interaksi. Selain itu, dalam kategori interaksi hidrofobik, gartanin menunjukkan keunggulan dengan adanya interaksi Pi-Sigma, Pi-Pi T shaped, dan Pi-Alkyl, yang tidak ditemukan pada ethambutol, mengindikasikan potensi afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.

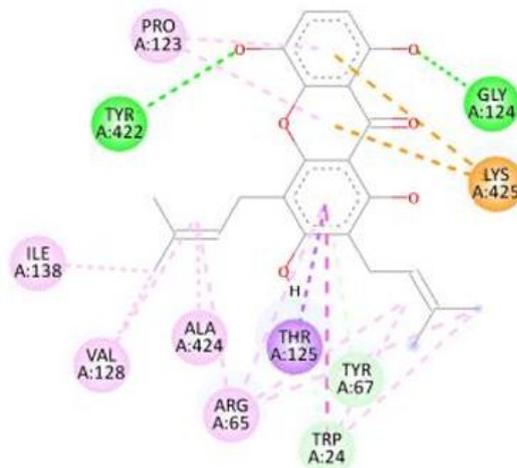
Visualisasi hasil *molecular docking* merupakan tahap penting dalam analisis interaksi antara ligan dan reseptor, yang dapat dilakukan menggunakan perangkat lunak PyMol dan Biovia Discovery Studio. PyMol digunakan untuk menampilkan interaksi ligan dengan residu asam amino

dalam struktur tiga dimensi, memungkinkan pengamatan posisi ligan di dalam situs aktif protein secara lebih mendetail. Sementara itu, Biovia Discovery Studio digunakan untuk memvisualisasikan interaksi dalam bentuk dua dimensi, termasuk analisis spesifik terhadap jenis ikatan yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan elektrostatik. Dengan kombinasi kedua perangkat lunak ini, peneliti dapat memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai stabilitas dan mekanisme pengikatan ligan terhadap reseptor target, yang selanjutnya dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi senyawa sebagai agen antituberkulosis. Hasil visualisasi disajikan pada Gambar 1, Gambar 2, Gambar 3, dan Gambar 4.

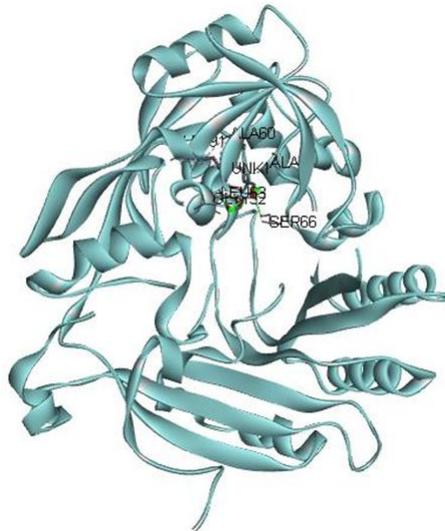
Berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada Gambar 2, senyawa Gartanin memiliki lebih banyak jenis interaksi dibandingkan dengan Ethambutol (Gambar 1). Visualisasi hasil *docking* menunjukkan bahwa daerah pengikatan Gartanin hampir sama dengan Ethambutol sebagai senyawa pembanding. Selain itu, Gartanin juga membentuk interaksi hidrofobik dan elektrostatik yang berperan dalam menentukan nilai energi bebas Gibbs pada interaksi ligan-reseptor (Sari, et al., 2020). Hasil visualisasi *docking* 3D pada Gambar 3 menunjukkan bahwa senyawa Gartanin berikatan dengan reseptor, sebagaimana yang terlihat pada Gambar 4, di mana Ethambutol juga berikatan dengan reseptor. Perbandingan antara keduanya menunjukkan bahwa jumlah ikatan pada Gartanin lebih banyak dibandingkan dengan Ethambutol, sehingga ikatan yang terbentuk oleh Gartanin lebih kuat.



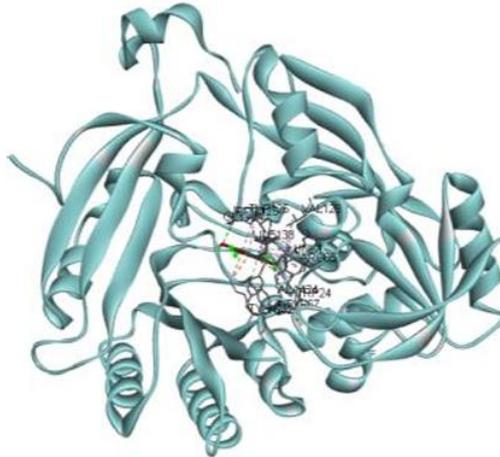
Gambar 1. Visualisasi interaksi 2D Ethambutol dengan reseptor *Mycobacterium tuberculosis*



Gambar 2. Visualisasi interaksi 2D Senyawa Gartanin dengan reseptor *Mycobacterium tuberculosis*



Gambar 3. Visualisasi 3D Hasil Docking Ethambutol dengan reseptor *Mycobacterium tuberculosis*



Gambar 4. Visualisasi 3D Hasil Docking Gartanin dengan reseptor *Mycobacterium tuberculosis*

4. Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas Gartanin

Pada tabel 1, gartanin yang merupakan salah satu senyawa aktif dari kulit manggis, telah memenuhi aturan Lipinski sebagai kandidat obat, sebagaimana dibuktikan melalui parameter farmakokinetiknya. Senyawa ini memiliki massa molekul sebesar 396,4 Dalton, sesuai dengan batas aturan Lipinski yang mensyaratkan kurang dari 500 Dalton. Selain itu, gartanin memiliki jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari lima dan akseptor kurang dari sepuluh, serta nilai lipofilik ($\log P$) dalam rentang yang mendukung keseimbangan kelarutan dalam lemak dan air. Molar refractivity gartanin juga berada dalam rentang optimal, sehingga memperkuat potensi farmakologinya. Secara kimiawi, gartanin diklasifikasikan sebagai xanthenes 4-terprenilasi dengan nama IUPAC 1,3,5,8-tetrahydroxy-2,4-bis(3-methylbut-2-en-1-yl)-9H-xanthen-9-one, yang menunjukkan struktur unik dengan gugus hidroksil dan rantai terprenilasi yang berkontribusi terhadap aktivitas biologisnya (Radji, et al., 2011).

Dalam mekanisme kerjanya, gartanin diketahui dapat menghambat jalur *mammalian target of rapamycin* (mTOR), yang berperan penting dalam regulasi pertumbuhan dan proliferasi sel. Selain itu, gartanin mampu menurunkan ekspresi protein anti-apoptotik Bcl-2, sekaligus meningkatkan aktivasi p53, yang berperan sebagai pengatur utama apoptosis dalam sel kanker. Aktivasi jalur apoptosis ini menunjukkan bahwa gartanin memiliki potensi sebagai agen kemopreventif, khususnya dalam pengobatan kanker kandung kemih manusia. Dengan aktivitasnya yang beragam dalam menghambat proliferasi sel kanker dan menginduksi apoptosis,

gartanin menjadi kandidat potensial untuk dikembangkan lebih lanjut dalam terapi kanker berbasis bahan alam, sehingga memerlukan penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi efikasi dan keamanannya dalam sistem biologis yang lebih kompleks (Radji, et al., 2011).

Gartanin merupakan salah satu turunan xanthone yang terdapat dalam kulit manggis (*Garcinia mangostana*), dengan kandungan tertinggi kedua setelah α -mangostin. Senyawa ini dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, yang berperan penting dalam perlindungan sel terhadap stres oksidatif. Dalam pengobatan tradisional, ekstrak kulit manggis telah digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan, termasuk infeksi dan peradangan. Studi menunjukkan bahwa gartanin memiliki potensi sebagai agen antibakteri terhadap *Mycobacterium tuberculosis* melalui induksi produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel bakteri. Peningkatan kadar ROS dalam sel bakteri mengakibatkan stres oksidatif yang berujung pada disfungsi seluler dan akhirnya kematian bakteri. Selain itu, gartanin diketahui dapat mengganggu jalur metabolisme bakteri dengan menghambat aktivitas enzim kunci yang berperan dalam sintesis protein, asam nukleat, dan komponen seluler lainnya, sehingga secara efektif menghambat pertumbuhan dan proliferasi *Mycobacterium tuberculosis* (Rubiyanti, et al., 2016).

5. Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas β -Mangostin

Kulit manggis (*Garcinia mangostana*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk turunan xanton, mangostin, garsinon, flavonoid, dan tanin. Xanton merupakan kelompok senyawa *polyphenolic phytonutrisi* yang tergolong dalam bioflavonoid, dikenal memiliki aktivitas farmakologis yang luas, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Dalam mekanisme antibakterinya, bioflavonoid dapat meracuni protoplasma sel bakteri, menembus dinding sel, serta mengendapkan protein seluler, sehingga menghambat pertumbuhan dan menyebabkan kematian bakteri. Hal ini menjadikan senyawa bioaktif dalam kulit manggis sebagai agen potensial dalam pengembangan terapi antibakteri alami (Kholifah, et al., 2019).

Xanton dalam kulit manggis terdiri dari 68 jenis, dengan beberapa yang paling dominan adalah α -Mangostin, β -Mangostin, γ -Mangostin, gartanin, dan 8-Deoxygartanin. Senyawa-senyawa ini telah menjadi subjek berbagai penelitian ilmiah karena manfaat kesehatannya yang potensial, terutama dalam bidang farmasi dan biomedis. Berbagai studi menunjukkan bahwa xanton tidak hanya memiliki sifat antibakteri tetapi juga berperan dalam mekanisme lain, seperti penghambatan jalur inflamasi dan penginduksian apoptosis pada sel kanker. Oleh karena itu, eksplorasi lebih lanjut mengenai kandungan kimia dan manfaat farmakologis xanton dari kulit manggis terus berkembang, membuka peluang bagi pengembangan senyawa ini sebagai agen terapeutik yang lebih luas (Magallanes, et al., 2017).

Berbagai senyawa derivat xanton dalam kulit manggis (*Garcinia mangostana*), seperti α -mangostin, β -mangostin, dan garsinon B, menunjukkan aktivitas antibakteri yang tinggi dengan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sebesar 6,25 $\mu\text{g/ml}$, menandakan potensi kuat dalam menghambat pertumbuhan bakteri, termasuk *Mycobacterium tuberculosis*. Dibandingkan dengan senyawa lain, demetilcalabasanton dan trapezifolisanton memiliki MIC sebesar 12,5 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan γ -mangostin, garsinon D, mangostanin, mangostenon A, dan topovilin B memiliki MIC lebih tinggi, yaitu 25 $\mu\text{g/ml}$, menunjukkan daya hambat yang lebih rendah. Selain itu, enam senyawa xanthone, termasuk α -, β -, dan γ -mangostin, juga terbukti memiliki efek sitotoksik yang signifikan terhadap sel patogen, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai agen terapeutik (Idawati, 2018).

6. Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas Garsinon

Kulit manggis (*Garcinia mangostana*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk xanthone, mangostin, garsinon, flavonoid, dan tannin, yang memiliki beragam manfaat farmakologis. Senyawa xanthone dalam kulit manggis telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang kuat, khususnya dalam melawan *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri penyebab tuberkulosis

(TBC). Beberapa derivat xanthone, seperti α -mangostin, β -mangostin, dan garcinone A, menunjukkan daya hambat yang signifikan terhadap *M. tuberculosis*, dengan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sebesar 6,25 μ g/ml. Aktivitas ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi sebagai agen terapi alternatif dalam pengobatan TBC, terutama dalam menghadapi resistensi antibiotik yang semakin meningkat (Suksamrarn, et al., 2003).

Xanthone juga memiliki berbagai manfaat kesehatan lainnya, termasuk sebagai agen kardioprotektif dan antiinflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa ini dapat berperan dalam menurunkan kadar lipopolisakarida, yang berkontribusi terhadap inflamasi sistemik dan penyakit jantung (Jiang & Ames, 2003). Efek antimikroba xanthone juga telah banyak diteliti, membuktikan kemampuannya dalam menghambat berbagai jenis bakteri patogen, termasuk yang resisten terhadap antibiotik. Oleh karena itu, pemanfaatan kulit manggis sebagai sumber senyawa bioaktif menawarkan prospek yang menjanjikan dalam bidang farmasi dan pengobatan penyakit infeksi, termasuk tuberculosis (Suksamrarn, et al., 2003).

Xanton merupakan suatu substansi kimia alami yang termasuk dalam kelompok polifenol dan berperan sebagai metabolit sekunder dalam kulit manggis (*Garcinia mangostana*). Secara kimia, xanton tergolong sebagai senyawa aromatik sederhana yang memiliki inti kerangka dibenzo- γ -piron, menjadikannya berhubungan erat dengan flavonoid dalam hal struktur dan aktivitas biologisnya. Dalam kulit manggis, terdapat berbagai jenis xanton, di antaranya α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, serta garsinon A-D, yang telah banyak diteliti karena aktivitas farmakologisnya. Di antara senyawa-senyawa tersebut, α -mangostin dan γ -mangostin merupakan konsituen utama yang berkontribusi terhadap berbagai manfaat kesehatan, termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta antibakteri, yang berpotensi dalam pengembangan terapi berbasis senyawa alami (Martin, 1980).

7. Kefektifan Ethambutol sebagai Obat Sintetis Tuberkulosis

Pengobatan tuberculosis (TB) paru terdiri dari dua fase utama, yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Fase intensif berlangsung selama 2 hingga 3 bulan dengan tujuan menekan populasi *Mycobacterium tuberculosis* secara signifikan agar mencegah resistensi obat. Sementara itu, fase lanjutan berlangsung selama 4 atau 7 bulan untuk memastikan eradikasi total bakteri dan mencegah kekambuhan. Pengobatan TB menggunakan kombinasi beberapa obat, yang dikategorikan menjadi obat utama—seperti Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Etambutol—serta obat tambahan, termasuk Kanamisin, Amikasin, dan Kuinolon, yang diberikan dalam kasus resistensi obat atau infeksi TB yang lebih kompleks (Abraham, et al., 2020).

Salah satu obat utama dalam terapi TB, yaitu Etambutol, bekerja dengan menghambat enzim arabinosyl transferase yang berperan dalam sintesis arabinogalaktan, salah satu komponen penting dinding sel *M. tuberculosis*. Gangguan sintesis arabinogalaktan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding sel bakteri, sehingga terjadi akumulasi asam mikolat yang berujung pada ketidakseimbangan struktural dan fungsional sel bakteri. Akibatnya, *M. tuberculosis* menjadi lebih rentan terhadap lingkungan eksternal dan akhirnya mengalami kematian. Dengan mekanisme ini, Etambutol menjadi salah satu agen penting dalam strategi kombinasi pengobatan TB guna meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi kemungkinan resistensi obat (Retnoningrum & Kembaren, 2004).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kulit manggis mengandung berbagai senyawa aktif dengan potensi sebagai agen antituberkulosis, salah satunya adalah gartanin. Senyawa ini telah diuji dan menunjukkan aktivitas yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* melalui berbagai mekanisme, termasuk produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif pada bakteri. Selain itu, gartanin juga berperan dalam mengganggu jalur metabolisme bakteri, khususnya dalam sintesis protein dan

komponen seluler penting lainnya, sehingga menghambat pertumbuhan dan reproduksi *M. tuberculosis*. Dengan potensi farmakologis yang dimiliki, gartanin dari kulit manggis dapat menjadi kandidat utama untuk penelitian lebih lanjut dalam pengembangan terapi baru bagi penderita tuberculosis, terutama dalam menghadapi tantangan resistensi obat yang semakin meningkat.

REKOMENDASI

Rekomendasi penelitian dalam penelitian ini yaitu penelitian dapat dilanjutkan dengan metode secara in vitro atau in vivo untuk validasi terhadap potensi senyawa buah manggis sebagai inhibitor protein *Mycobacterium tuberculosis*

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan segala kerendahan hati, kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pembimbing atas bimbingan, arahan, dan dukungan yang telah diberikan selama penelitian ini berlangsung. Kami juga sangat berterima kasih kepada seluruh tim peminatan Mikrobiologi atas bantuan teknis dan wawasan berharga yang turut memperkaya penelitian ini. Partisipasi aktif dan kolaborasi yang solid dari rekan-rekan tim Mikrobiologi sangat berperan dalam kesuksesan studi ini. Kami berharap hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi yang berarti dalam pengembangan terapi alternatif untuk *Mycobacterium tuberculosis*. Sekali lagi, terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, A. O., Nasiru, A. U., Abdulazeez, A. K., Seun, O. O., & Ogona, D. W. 2020. Mechanism of drug resistance in mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Biomed. Sci. Res*, 5, 378-383.
- Ahsana, D., Andika, A. & Nashihah, S. 2021. Molecular docking study of flavonoid compounds in the guava leaves (*Psidium Guajava* L.) which has potential as anti-inflammatory COX-2 inhibitors. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(2), 67-79.
- Banegas-Luna, A. J., Cerón-Carrasco, J. P. & Pérez-Sánchez, H. 2018. A review of ligand-based virtual screening web tools and screening algorithms in large molecular databases in the age of big data. *Future medicinal chemistry*, 10(22), 2641-2658.
- Endriyatno, N. C. & Santoso, B. 2018. Hasil Komputasi Vina untuk Kandungan Bawang Putih dan Adas Bintang Terhadap Protein Dehidrogenase Piruvat *Mycobacterium tuberculosis*. *In Prosiding University Research Colloquium*, 366-372.
- Idawati, S. 2018. Isolasi Mangostin Dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Bacillus cereus*. *Jurnal Penelitian dan Kajian Ilmiah Kesehatan Politeknik Medica Farma Husada Mataram*, 4(2), 118-122.
- Jiang, Q. & Ames, B. N. 2003. γ -Tocopherol, but not α -tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. *The FASEB journal*, 17(8), 816-822.
- Kemendes. 2024. Kasus TBC Tinggi Karena Perbaikan Sistem Deteksi dan Pelaporan. [Online] Available at: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20240129/2644877/kasus-tbc-tinggi-karena-perbaikan-sistem-deteksi-dan-pelaporan/>
- Kholifah, Y. F., Dewi, E. R. S. & Widyastuti, D. A. 2019. Kemampuan daya hambat limbah kulit manggis (*Garcinia mangostana* L) sebagai antibakteri pada *Bacillus cereus* ATCC 10876. *In Seminar Nasional Sains & Entrepreneurship*, 1(1).
- Kristini, T. & Hamidah, R. 2020. Potensi penularan tuberculosis paru pada anggota keluarga penderita. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 15(1), 24-28.

- Lelita, R., Gunawan, R. & Astuti, W. 2017. Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin, Kalkon dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara MC-7 (Michigan Cancer Foundation-7). *Jurnal Atomik*, 2(2), 190-196.
- Li, J., Fu, A. & Zhang, L. 2019. An overview of scoring functions used for protein–ligand interactions in molecular docking. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, Volume 11, 320-328.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, Volume 64, 4-17.
- Maftucha, N. et al. 2022. Potensi senyawa turunan xanton dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai inhibitor protein *Mycobacterium tuberculosis*: studi in silico.. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7(2), 123-128.
- Magallanes, B. O., Perez, D. E. & Chaverri, J. P. 2017. Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.): A Comprehensive Update. *Food and Chemical Toxicology*, Issue 109, 102-122.
- Martin, F. W. 1980. *Durian and Mangosteen*. s.l.:In Nagy, S. and Shaw, P. E., Eds.
- Nurfadhila, L., Utami, M. R., Pratiwi, D., Qhoirul, D., Martia, E., Jana, I. I., & Lamsar, A. 2022. Potensi Senyawa Turunan Xanton dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Inhibitor Protein *Mycobacterium tuberculosis*: Studi In Silico. *PharmaCine: Journal of Pharmacy, Medical and Health Science*, 3(2), pp. 55-63.
- Putri, V. R., Muslim, Z. & Susilo, A. I. 2024. Analisis Kejadian Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis Di Kota Bengkulu. *Journal of Nursing and Public Health*, 12(1), 187-192.
- Radji, M., Sumiati, A., Rachmayani, R. & Elya, B. 2011. Isolation of fungal endophytes from *Garcinia mangostana* and their antibacterial activity. *African Journal of Biotechnology*, 10(1), 103-107.
- Retnoningrum, D. S. & Kembaren, R. F. 2004. Mekanisme tingkat molekul resistensi terhadap beberapa obat pada *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 29(3), 92-95.
- Rubiyanti, R., Susilawati, Y. & Muchtaridi, M. 2016. Potensi ekonomi dan manfaat kandungan alfa-mangostin serta gartanin dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn). *Farmaka*, 15(1).
- Salasa, A. M., Sapitri, D. N., Lestari, T. R. & Asyirah, A. N. 2018. Aktivitas Antibakteri Rebusan Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Pertumbuhan. *Media Farmasi*, 14(1), 13-16.
- Sari, I. W., Junaidin, J. & Pratiwi, D. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada Reseptor α -Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60.
- Sari, R. P. 2018. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Penyakit TB Paru di Wilayah Kerja Puskesmas Walantaka. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 7(1), 25-32.
- Siregar, S. R. 2019. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR TB). *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 5(2), 26-43.
- Sivapathasundharam, B. & Gururaj, N. 2020. Bacterial infections of oral cavity. *Shafer's textbook of Oral Pathology*, 309-326.
- Suhadi, A., Rizarullah, R. & Feriyani, F. 2019. Simulasi docking senyawa aktif daun binahong sebagai inhibitor enzim aldose reductase. *Sel Jurnal Penelitian Kesehatan*, 6(2), 55-65.
- Suksamrarn, S., Suwannapoch, N., Phakhodee, W., Thanuhiranlert, J., Ratananukul, P., Chimnoi, N., & Suksamrarn, A. 2003. Antimycobacterial activity of prenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 51(7), 857-859.
- WHO. 2021. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: s.n.

Zhao, L. L., Sun, Q., Liu, H. C., Wu, X. C., Xiao, T. Y., Zhao, X. Q., & Wan, K. L. 2015. Analysis of embCAB mutations associated with ethambutol resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(4), 2045-2050.