



IDENTIFIKASI KANDUNGAN VOLATIL EKSTRAK ETANOL BENALU ALPUKAT (*Dendrophthoe pentandra*) SEBAGAI KANDIDAT ANTIBIOTIK ALAMI TUBERKULOSIS

Roisatul Ainiyah^{1*}, Endik Deni Nugroho², Reza Ardiansyah³, Khoirul Hamdani⁴, Imam Tarmudi⁵, Wawan Kuswanto⁶, Lukman Hadi⁷

¹Fakultas Pertanian, Universitas Yudharta Pasuruan, Indonesia.

^{2,3}Program Studi Pendidikan Biologi, Universitas Nahdlatul Ulama Pasuruan, Indonesia

⁴PT. Tirta Investama, Banyuwangi, Indonesia

^{5,6,7}PPM Paradigma, Banyuwangi, Indonesia

*Email: roisatul.ainiyah@yudharta.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i2.13326>

Submit: 26-11-2024; Revised: 24-12-2024; Accepted: 29-12-2024; Published: 30-12-2024

ABSTRAK: Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang menyebar lewat udara dan disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Untuk mengatasinya umumnya menggunakan obat sintetik yang dapat memberikan efek buruk, sehingga diperlukan alternatif obat alami, misalnya benalu alpukat (*Dendrophthoe pentandra*). Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi senyawa kandidat antituberkulosis dari *D. Pentandra*. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif eksploratif. Identifikasi kandungan senyawa ekstrak etanol *D. Pentandra* daun dilakukan menggunakan GC-MS serta uji potensi sebagai antituberkulosis dengan *docking* molekuler secara *in silico*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa (1) terdapat 13 senyawa volatil yang terkandung dalam ekstrak etanol daun *D. Pentandra*; (2) senyawa volatil tersebut didominasi oleh senyawa propane, 1-methoxy dengan kadar 9.39%. (3) *D. Pentandra* memiliki potensi sebagai agen antituberkulosis ClpP1P2 dengan empat senyawa potensial, yaitu 2-amino-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile, stigmasterol asetat, β -sitosterol asetat, dan γ -sitosterol; dan (4) Prediksi PASSOnline mendukung adanya potensi ekstrak etanol daun *D. Pentandra* sebagai antituberkulosis dan antimikobakteri.

Kata Kunci: benalu alpukat, antibiotik, tuberkulosis, *molecular docking*.

ABSTRACT: Tuberculosis is an infectious disease that spreads through the air and is caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. To combat it, synthetic drugs are commonly used, which can have adverse effects, making natural alternatives like avocado mistletoe (*Dendrophthoe pentandra*) necessary. This study aims to explore potential tuberculosis compounds from *D. pentandra*. The method used in this research is an exploratory descriptive method. The identification of compound content in the ethanol extract of *D. pentandra* leaves was performed using GC-MS, along with potential testing as an antituberculosis agent through *in silico* molecular docking. The research results showed that there were 13 volatile compounds contained in the ethanol extract of *D. Pentandra* leaves, predominantly consisting of propane, 1-methoxy, with a concentration of 9.39%. *D. pentandra* has the potential as a ClpP1P2 antituberculosis agent with four promising compounds: 2-amino-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile, stigmasterol acetate, β -sitosterol acetate, and γ -sitosterol. PASSOnline predictions support the potential of ethanol extract of *D. Pentandra* leaves as anti-tuberculosis and anti-mycobacteria agent.

Keywords: avocado mistletoe, antibiotic, tuberculosis, *molecular docking*.

How to Cite: Ainiyah, R., Nugroho, E., Ardiansyah, R., Hamdani, K., Tarmudi, I., Kuswanto, W., & Hadi, L. (2024). Identifikasi Kandungan Volatil Ekstrak Etanol Benalu Alpukat (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Kandidat Antibiotik Alami Tuberkulosis. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(2), 2493-2505. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i2.13326>



Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi is Licensed Under a CC BY-SA [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Uniform Resource Locator: <https://e-journal.undikma.ac.id/index.php/bioscientist>



PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kematian akibat infeksi tunggal dan menjadi faktor kematian yang signifikan di kalangan individu yang hidup dengan Human Immunodeficiency Virus (HIV) (WHO, 2024). TB adalah penyakit infeksi yang menyebar melalui udara dan disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis paru (TB paru) menjadi manifestasi klinis yang paling umum, meskipun infeksi dapat menyebar ke mana saja hingga menyebabkan tuberkulosis ekstra paru (TB ekstra paru) (Zaman, 2010). TB dapat dicegah dan disembuhkan, namun, pilihan untuk diagnosis dan pengobatan di beberapa area masih menghadapi berbagai tantangan. Sementara itu, penyebaran TB yang resisten terhadap obat merupakan krisis kesehatan masyarakat global yang terus berlanjut. Gejala utama TB aktif meliputi batuk berkepanjangan dengan dahak berdarah, demam, keringat malam, dan penurunan berat badan. Infeksi pada organ lain dapat menimbulkan berbagai gejala lainnya (Mandell, 2000).

Infeksi TB dimulai ketika bakteri mencapai kantong udara alveoli di paru-paru, di mana mereka menginvasi dan berkembang biak di dalam endosom makrofag alveolar (Houben *et al.*, 2006; Queval *et al.*, 2017). Makrofag mengenali bakteri sebagai zat asing dan berusaha melawannya melalui fagositosis. Selama proses ini, bakteri diselubungi oleh makrofag dan disimpan sementara dalam vesikel yang dilapisi membran, yang dikenal sebagai fagosom. Fagosom akan bergabung dengan lisosom untuk membentuk fagolisosom. Sel akan menggunakan oksigen reaktif dan asam untuk membunuh bakteri. Namun, *M. tuberculosis* memiliki kapsul asam mikolat yang tebal dengan zat lilin, yang melindunginya dari zat-zat beracun tersebut. *M. tuberculosis* dapat berkembang biak di dalam makrofag dan pada akhirnya akan membunuh sel-sel imun.

Lokasi utama infeksi di paru-paru dikenal sebagai *fokus Ghon*, yang biasanya terletak di bagian atas lobus bawah, atau bagian bawah lobus atas (Hogan *et al.*, 2020; Khusro *et al.*, 2016). TB paru juga dapat terjadi melalui infeksi dari aliran darah. Ini dikenal sebagai fokus Simon dan biasanya ditemukan di bagian atas paru-paru. Penularan hematogen ini juga dapat menyebarkan infeksi ke tempat yang lebih jauh, seperti kelenjar getah bening perifer, ginjal, otak, dan tulang (Herrmann & Lagrange, 2005). Semua bagian tubuh dapat terkena penyakit ini, meskipun karena alasan yang tidak diketahui jarang mempengaruhi jantung, otot rangka, pankreas, atau tiroid (Agarwal *et al.*, 2005). Selama proses replikasi ini, salah satu enzim yang memiliki peran penting adalah enzim protease (ClpP1P2), selain itu enzim ini membantu bakteri beradaptasi dengan berbagai kondisi stres dengan mengatur kadar protein tertentu, sehingga mempertahankan homeostasis seluler. ClpP1P2 biasanya berasosiasi dengan ClpX atau ClpC1, yang merupakan komponen ATPase yang menyediakan energi yang dibutuhkan untuk penguraian dan translokasi protein ke dalam ruang protease ClpP1P2 untuk degradasi (Yang *et al.*, 2019, 2023).

Pengobatan yang dianjurkan untuk TB paru pada tahun 2010, adalah kombinasi antibiotik selama enam bulan yang mengandung rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol untuk dua bulan pertama, dan hanya rifampisin dan isoniazid untuk empat bulan terakhir (Hogan *et al.*, 2020). Obat-obatan sintetis dapat memberikan efek yang buruk seperti kejang, koma, hipertermia, dan oliguri.

Oleh karena itu, diperlukan alternatif baru terutama dari bahan alam sebagai pengganti obat-obatan sintetik tersebut.

Penggunaan bahan alam tradisional telah lama dikenal dalam berbagai budaya sebagai sumber pengobatan berbagai penyakit, termasuk infeksi bakteri. Salah satu tanaman yang menarik perhatian peneliti adalah benalu alpukat. Benalu alpukat (*Dendrophthoe pentandra*), yang merupakan tumbuhan hemiparasit yang sering ditemukan menempel pada pohon alpukat (*Persea americana*) (Moghadamtousi, *et al.*, 2013), yang juga banyak tumbuh di Taman Kehati Raung, Sanggon, Banyuwangi. *D. Pentandra* adalah tumbuhan yang dianggap parasit namun memiliki manfaat medis yang baik. Beberapa laporan penelitian memberikan gambaran pemanfaatan parasit ini sebagai antimikroba yang baik, aktivitas antimikroba terhadap *S. aureus* dan *E. coli* dilaporkan dengan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) ekstrak segar yang berlaku terhadap *S. aureus* dan *E.coli* yaitu 6,125% dengan MLC 50% (Nurmiati *et al.*, 2023). Nilai antioksidan optimal diperoleh dari ekstrak benalu segar dengan nilai IC₅₀ sebesar 117,8 µg/ml pada kategori aktivitas sedang dan total polifenol tertinggi diperoleh dari ekstrak benalu segar sebesar 67,80 mg GAE/mL (Nurmiati *et al.*, 2023).

Selain itu, penelitian mengenai kandungan kimianya juga menunjukkan profil yang baik yakni kandungan antosianin berkisar antara $0,34 \pm 0,003$ dan $0,37 \pm 0,181$ mg/g, tanin, $2,09 \pm 1,141$ dan $3,24 \pm 0,003$ mg/g, klorofil a, $0,38 \pm 0,004$ dan $0,39 \pm 0,018$ mg/g, klorofil b $0,52 \pm 0,120$ dan $0,60 \pm 0,001$ mg/g. Vitamin B1 berkisar antara $0,85 \pm 0,038$ dan $0,94 \pm 0,001$ mg/g, Vitamin B2, $0,55 \pm 0,007$ dan $0,61 \pm 0,003$ mg/g, vitamin C, $0,77 \pm 0,003$ dan $1,98 \pm 0,003$ mg/g, folat $0,53 \pm 0,004$ dan $0,58 \pm 0,004$ mg/g, magnesium berkisar antara $0,21 \pm 0,002$ dan $0,92 \pm 0,003$ mg/g, kalsium $2,14 \pm 0,004$ dan $2,26 \pm 0,001$ mg/g, natrium $0,01 \pm 0,000$. Besi, $1,24 \pm 0,005$ dan $1,42 \pm 0,006$ mg/g (Ishiwu *et al.*, 2013). Kandungan lain seperti estragola, *caryophyllene*, (+) 4-carene dan γ -terpinene juga dilaporkan ada dalam daun benalu alpukat (Guzmán-Rodríguez *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa *D. Pentandra* potensial dikembangkan sebagai kandidat antituberkulosis terhadap *M. tuberculosis*.

METODE

Studi ini merupakan penelitian deskriptif eksploratif. Identifikasi kandungan senyawa dilakukan menggunakan GC-MS serta uji potensi sebagai antituberkulosis dengan *molecular docking* secara *in silico*. Sampel penelitian yakni daun benalu alpukat *D. Pentandra* dikeringkan dengan sinar matahari kemudian dihaluskan dengan blender laboratorium. Sampel halus dimaserasi dengan pelarut etanol (1:4 b/v) selama 1x24 jam dengan 3 kali replikasi. Ekstrak dan residu dipisahkan dengan corong Buchner dan bantuan pompa vakum. Ekstrak kemudian dipekatkan dengan *rotary vakum evaporator* untuk memperoleh ekstrak pekatnya hingga berbentuk semi kristal.

Analisis GC-MS dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa volatil dalam kandungan ekstrak. Analisis dilakukan pada kromatografi gas (GC) yang dilengkapi dengan kolom *Agilent 19091S-433UI* berukuran 30 meter x 250 mikrometer x 0,25 mikrometer. Sampel mengalami peningkatan suhu dari 60°C hingga 325°C, dengan gradien 100°C per menit, sehingga menghasilkan durasi total



58 menit. Selanjutnya, *post-run* dilakukan pada suhu 250°C dan tekanan 10.523 psi, setelah periode 2 menit dipertahankan pada suhu 100°C. Gas pembawa yang digunakan adalah helium, dimasukkan pada laju alir 100 mL/menit. Suhu injektor dijaga konstan pada 280°C, sedangkan volume injeksi adalah 1 µL dan rasio split ditetapkan pada 100:1. Interaksi antara MS dan sumber ion terjadi pada suhu masing-masing 280°C dan 150°C. Analisis bahan kimia bioaktif dari ekstrak dilakukan menggunakan spektrometri massa pada 70 eV. Rentang massa yang dicakup adalah dari 50 hingga 550 sma, dengan ambang batas 150. Suhu operasi sumber MS adalah 230°C (dengan maksimum 250°C) dan quad MS adalah 150°C (dengan maksimum 200°C). Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak GC-MS, dan identifikasi bahan kimia dilakukan menggunakan pustaka NIST dan Wiley.

Senyawa hasil identifikasi GC-MS kemudian dianalisis dengan *molecular docking* untuk mengetahui potensinya sebagai antituberkulosis. Senyawa yang teridentifikasi diperoleh konformer 3D melalui web server PubChem; sementara reseptor protein yang digunakan adalah *M. tuberculosis* ClpP1P2 (PDB ID: 6IW7). Protein dipreparasi dengan menghilangkan molekul yang tidak diperlukan dan menentukan posisi aktif aktivitas katalitiknya dengan bantuan Discovery Studio. Sementara senyawa ligan diminimasi dengan OpenBabel pada program PyRx. Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan Vina Wizard di PyRx untuk mengevaluasi afinitas pengikatan setiap senyawa (Dallakyan & Olson, 2015; Trott & Olson, 2010). Senyawa dengan nilai afinitas pengikatan lebih rendah dari pada ligan asli digunakan sebagai kontrol, yaitu cediranib, divisualisasikan untuk menguji jenis dan lokasi interaksi menggunakan PyMOL dan Discovery Studio. Posisi asam amino dianalisis dengan menilai kemiripan residu asam amino dengan senyawa kontrol. Analisis lebih lanjut dilakukan dengan menggunakan PASSOnline untuk mendukung hasil yang diperoleh. Analisis PASSOnline dilakukan dengan melihat nilai probabilitas aktif (Pa) dan probabilitas tidak aktif (Pi) sebagai antituberkulosis, (Lagunin *et al.*, 2000; Sururi *et al.*, 2024).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dendrophthoe pentandra adalah tumbuhan yang umumnya dianggap sebagai hemiparasit, termasuk dalam keluarga *Loranthaceae* (The Plant List, 2013). Banyak penelitian yang mengungkap potensi tanaman ini sebagai herbal yang cukup baik. Sehingga perlu dilakukan penelitian mendalam terkait potensinya sebagai tanaman khas kandidat obat. Berikut ini taksonomi *D. pentandra*.

Kingdom: Plantae

Divisi: Streptophyta

Kelas: Equisetopsida

sub-Kelas: Magnoliidae

Ordo: Santalales

Famili: Loranthaceae

Genus: *Dendrophthoe*

Spesies: *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq.



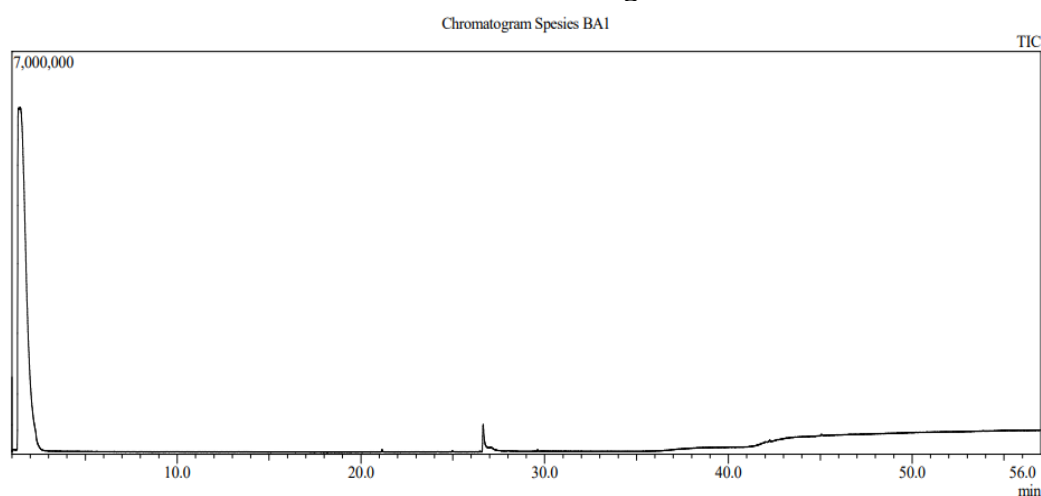
Gambar 1. Morfologi Batang dan Daun Benalu Alpukat (*Dendrophthoe pentandra*)

Genus *Dendrophthoe* terdiri dari sekitar 31 spesies yang tersebar di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Australia (Nickrent., 2013). *D. pentandra* sendiri memiliki beberapa sinonim ilmiah, termasuk *Loranthus pentandrus* L. dan *Elytranthe pentandra* (L.) Engl. (Quattrocchi., 2012). Morfologinya memiliki beberapa ciri khas: Batang berbentuk silindris, bercabang-cabang, dan dapat mencapai panjang hingga 1,5 meter. Permukaan batang halus dan berwarna coklat keabu-abuan (Sunaryo, & Rachman., 2012). Daun tunggal, tersusun berhadapan atau bersilang, berbentuk oval hingga lanset, dengan ujung tumpul atau runcing. Panjang daun berkisar antara 8-12 cm dan lebar 3-6 cm. Permukaan daun licin, berwarna hijau tua, dan memiliki tekstur yang agak tebal dan berkilat (Moghadamtousi, *et al.*, 2013). Bunga tersusun dalam tandan yang muncul dari ketiak daun. Setiap tandan terdiri dari 4-6 bunga. Bunga berbentuk tabung dengan panjang 1,5-2 cm, berwarna oranye kemerahan hingga merah muda. Bunga memiliki 5-6 kelopak dan mahkota yang menyatu membentuk tabung (Barlow., 1997). Buah berbentuk oval, berukuran sekitar 1 cm, berwarna hijau saat muda dan berubah menjadi oranye atau merah ketika matang. Buah mengandung satu biji yang diselubungi oleh lapisan lengket (viscin) yang membantu dalam penyebaran oleh burung (Xiao & Pu., 2018). *D. pentandra* memiliki haustorium, yaitu organ khusus yang menembus jaringan pohon inang untuk menyerap air dan nutrisi. Haustorium dapat menembus hingga ke jaringan xilem pohon inang (Yan., 2013).

Dendrophthoe pentandra umumnya ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Habitat alaminya meliputi hutan hujan tropis, dan area pertanian dan perkebunan di ketinggian rendah hingga ketinggian 500 m dpl, atau di hutan-hutan yang terbuka (Downey., 1998; Sunaryo & Uji, 2010). Spesies ini tersebar luas di Asia Tenggara, termasuk Filipina, dan Thailand, serta dapat ditemukan di beberapa bagian India dan Australia, Cina, Semenanjung malaya, Sumatera, Jawa, Kalimantan, Bali, dan Nusa Tenggara (Vidal-Russell & Nickrent., 1998; Sunaryo & Uji, 2010). Sebagai tumbuhan hemiparasit, *D. pentandra* dapat tumbuh pada berbagai jenis pohon inang. Meskipun namanya mengacu pada alpukat (*Persea americana*), spesies ini sebenarnya dapat menginfeksi berbagai jenis pohon, termasuk mangga (*Mangifera indica*), jeruk (*Citrus spp.*), jambu biji (*Psidium guajava*), dan berbagai pohon hutan lainnya (Taek, *et al.*, 2018). *D. pentandra* biasanya tumbuh pada cabang-cabang pohon inang yang mendapat cukup paparan sinar matahari. Tumbuhan ini memiliki toleransi yang baik terhadap berbagai kondisi lingkungan, namun umumnya lebih melimpah di daerah dengan curah hujan sedang hingga tinggi

(Norton & Carpenter., 1998). Penyebaran benalu alpukat terutama dilakukan oleh burung pemakan buah, seperti burung cabai (*Dicaeum* spp.) dan burung madu (*Nectariniidae*). Burung-burung ini memakan buah benalu dan kemudian mengeluarkan biji yang masih diselimuti viscin lengket pada cabang pohon lain, memungkinkan biji untuk menempel dan tumbuh pada inang baru (Watson., 1998).

Berdasarkan hasil analisis GC-MS Gambar 1), teridentifikasi 13 senyawa volatil dalam ekstrak etanol daun *D. Pentandra*. Ke 13 senyawa volatile tersebut disajikan pada Tabel 1, dimana senyawa propane, 1-methoxy merupakan senyawa dominan dalam ekstrak etanol *D. Pentandra*, dengan kadar 9.39%.



Gambar 2. Kromatogram GC-MS Ekstrak Etanol Daun *D. Pentandra*

Tabel 1. Kandungan Senyawa Volatil *D. Pentandra* berdasarkan Analisis GC-MS

No	RT	Nama	Komposisi (%)
1	1.430	Propane, 1-methoxy	9.39
2	8.571	2-amino-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile	0.01
3	21.147	Dodecanoic acid, methyl ester	0.06
4	24.971	Methyl tetradecanoate	0.02
5	26.217	3,4-Secocondyfolan-3-one, 16,19-epoxy-2-hydroxy-12-(2-hydroxy-1-methoxyethoxy)-4-methyl-, [12(S),14.beta.,16.beta.,19R]-	0.02
6	26.653	Caffeine	1.47
7	27.992	Hexadecanoic acid	0.01
8	29.619	Phytol	0.04
9	42.005	Stigmasterol acetate	0.03
10	42.250	β -Sitosterol acetate	0.05
11	45.067	γ -Sitosterol	0.05
12	45.897	3-Methoxy-17-methyl-6-methylene-7,8-didehydromorphinan	0.04
13	48.595	2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline	0.01

Penelitian *docking* molekuler dilakukan untuk meramalkan potensi terapeutik suatu bahan kimia dengan memblokir reseptor protein tertentu (Abdul-Hammed *et al.*, 2022). Pada Tabel 1, analisis *docking* molekuler menunjukkan bahwa afinitas pengikatan senyawa ligan berada di antara -3,0 dan -9,0 kkal/mol, dengan senyawa



kontrol cediranib menunjukkan -8,2 kkal/mol. Berdasarkan temuan tersebut, empat senyawa menunjukkan keunggulan dibandingkan ligan asli, khususnya 2-amino-1-(5-bromo-2-pyridinyl). Karena nilai afinitas pengikatannya lebih rendah dibandingkan dengan kontrol cediranib, -4-(2,4-diklorofenil)-7,7-dimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidro-3-quinolinecarbonitrile (A), stigmasterol asetat (B), β -sitosterol asetat (C), dan γ -sitosterol (D) dipilih. Nilai stabilitas kompleks yang dihasilkan antara ligan dan reseptor disebut dengan afinitas pengikatan. Nilai yang lebih kecil menunjukkan stabilitas kompleks yang lebih besar (Muchtaridi *et al.*, 2018; Musfiroh *et al.*, 2013). Stabilitas suatu kompleks berkorelasi langsung dengan peningkatan aktivitas penghambatan. Empat di antaranya memiliki efek penghambatan yang lebih unggul pada protease M. *tuberculosis* dibandingkan dengan kontrol cediranib.

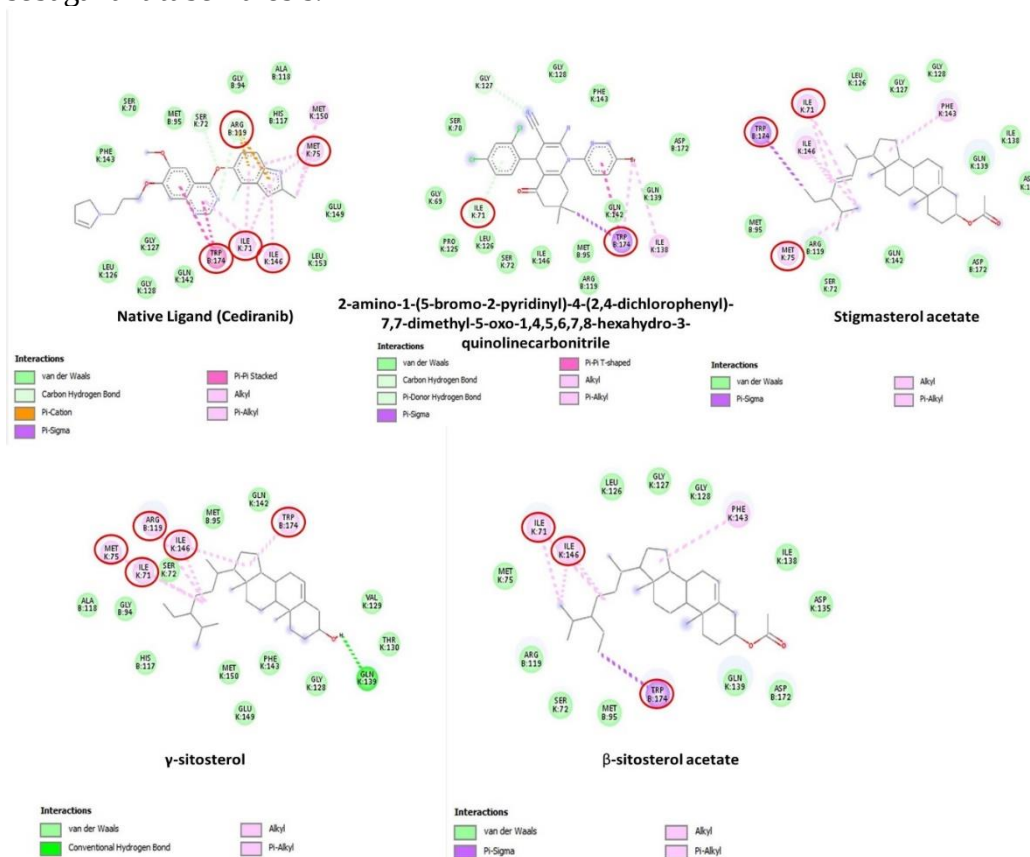
Tabel 2. Afinitas Pengikatan pada Uji Docking Molekuler

Senyawa Ligan	Afinitas Pengikatan (kkal/mol)
Cediranib (Native ligand drug)	-8.2
Propane, 1-methoxy	-3.0
2-amino-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile	-8.7
Dodecanoic acid, methyl ester	-5.2
Methyl tetradecanoate	-5.4
3,4-Secocondyfolan-3-one, 16,19-epoxy-2-hydroxy-12-(2-hydroxy-1-methoxyethoxy)-4-methyl-, [12(S),14.beta.,16.beta.,19R]-	-7.7
Caffeine	-4.8
Hexadecanoic acid	-5.7
Phytol	-6.3
Stigmasterol acetate	-9.0
β-Sitosterol acetate	-9.0
γ-Sitosterol	-8.9
3-Methoxy-17-methyl-6-methylene-7,8-didehydromorphinan	-8.1
2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline	-7.3

Konformer yang diikat dianalisis menggunakan PyMOL dan selanjutnya divisualisasikan menggunakan Discovery Studio untuk memperoleh data posisi dan mengidentifikasi jenis interaksi yang terjadi. Hasil visualisasi ditunjukkan pada Gambar 3 dan Gambar 4, yang menggambarkan terbentuknya berbagai jenis interaksi. Kontak yang terjalin terdiri dari ikatan hidrogen, ikatan elektrostatik, ikatan hidrofobik, dan ikatan tidak menguntungkan. Ikatan hidrogen adalah ikatan kimia kuat yang muncul dari interaksi antara atom hidrogen dan unsur-unsur dengan elektronegativitas tinggi, seperti fluor, oksigen, dan nitrogen (Lan *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2022). Ikatan elektrostatik mengacu pada kontak stabil antara muatan statis positif dan negatif dari reseptor dan ligan, yang meningkatkan afinitas pengikatan. Ikatan hidrofobik mengacu pada hubungan mekanis antara gugus hidrofobik reseptor asam amino dan ligan (Joshi *et al.*, 2023; Sururi *et al.*, 2024).

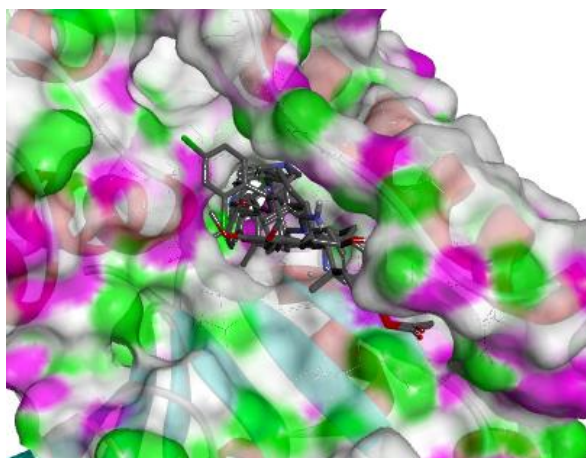
Sedangkan obligasi yang tidak menguntungkan bersifat tolak-menolak karena kesamaan muatan (Cheng *et al.*, 2020). Kompleks yang stabil memiliki sedikit ikatan yang tidak menguntungkan, sehingga dapat menurunkan nilai afinitas

pengikatan kompleks. Terlihat senyawa potensial membentuk kompleks dengan residu asam amino yang mirip dengan kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa potensial mempunyai posisi penghambatan yang identik dengan senyawa obat yang mendukung aktivitas penghambatannya sebagai antituberkulosis (Sururi *et al.*, 2022). Senyawa A memiliki kemiripan pada dua residu asam amino yakni Ile K: 75 dan Trp B: 174; senyawa B memiliki kemiripan pada 3 asam amino yakni Ile K: 71 dan Met K: 75; senyawa C memiliki kemiripan pada 5 posisi yakni pada Trp B: 174, Ile K: 71, Ile K: 146, Arg B: 119, dan Met K: 75; senyawa D memiliki kemiripan pada 3 posisi yakni pada Ile K: 71, Ile K: 146, dan Trp B: 174. Sehingga dari kemiripan yang paling banyak diperoleh bahwa senyawa C (γ -sitostrol) memiliki potensi yang paling baik ditinjau dari nilai *binding affinity* dan kemiripan residu asam aminonya. Kemiripan posisi asam amino dengan *native ligand* akan memprediksi kemampuan inhibisinya terhadap reseptor pada sisi aktifnya. *Native ligand* dalam penelitian ini adalah cediranib dimana obat ini adalah obat inhibitor *vascular endothelial growth factor* (VEGF), reseptor tyrosine kinase yang umumnya digunakan sebagai obat kanker. Namun obat ini sedang dikembangkan sebagai obat antituberkulosis dengan mekanisme penghambatan pada protease M. *tuberculosis* dengan nilai IC_{50} yakni 3.5 μ M (Yang *et al.*, 2023). Berdasarkan hasil docking molekuler, terdapat empat senyawa dengan potensi mirip dengan cediranib sebagai antituberkulosis.



Catatan: Lingkaran merah merupakan sisa posisi asam amino yang identik dengan kontrol

Gambar 3. Visualisasi 2D Potensi dan Senyawa Obat



Gambar 4. Visualisasi 3D Potensi dan Senyawa Obat pada Situs Aktif (Interaksi Luas Permukaan)

Senyawa potensial kemudian dianalisis dengan PASSOnline untuk mengetahui kemungkinannya sebagai antivirus secara umum dan sebagai antituberkulosis atau antibakteri (Tabel 3). Analisis PASSOnline dilakukan dengan melihat nilai Pa (probabilitas aktif) dan Pi (probabilitas tidak aktif) suatu senyawa dengan bioaktivitas tertentu. Nilai Pa lebih besar dari 0,7 dikategorikan dengan probabilitas tinggi, dan nilai Pa lebih dari 0,3 dikategorikan sedang (Rahmaningsih & Pujiastutik, 2019). Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat dua senyawa yakni β -sitosterol asetat dan γ -sitosterol memiliki potensi aktivitas medium sebagai antituberkulosis dan antibakteri, terutama sebagai antimikobakteri.

Table 3. Hasil Prediksi PASSOnline

Senyawa Ligan	Skor Pa dan Pi
2-amino-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile	Antituberkulosis Pa: -; Pi: - Antibakteri Pa: -; Pi: - Antimikobakteri Pa: -; Pi: -
Stigmasterol asetat	Antituberkulosis Pa: -; Pi: - Antibakteri Pa: -; Pi: - Antimikobakteri Pa: -; Pi: -
β -sitosterol acetate	Antituberkulosis Pa: 0.349; Pi: 0,049 Antibakteri Pa: 0.277; Pi: 0.069 Antimikobakteri Pa: 0.322; Pi: 0.068
γ -sitosterol	Antituberkulosis Pa: 0.377; Pi: 0,038 Antibakteri Pa: 0.283; Pi: 0.066 Antimikobakteri Pa: 0.295; Pi: 0.084



SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa (1) terdapat 13 senyawa volatil yang terkandung dalam ekstrak etanol daun *D. Pentandra*; (2) senyawa volatil tersebut didominasi oleh senyawa propane, 1-methoxy dengan kadar 9.39%. (3) *D. Pentandra* memiliki potensi sebagai agen antituberkulosis ClpP1P2 dengan empat senyawa potensial, yaitu 2-amino-1-(5-bromo-2-pyridinyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile, stigmaterol asetat, β -sitosterol asetat, dan γ -sitosterol; dan (4) Prediksi PASSOnline mendukung adanya potensi ekstrak etanol daun *D. Pentandra* sebagai antituberkulosis dan antimikobakteri.

SARAN

Studi in vitro dan in vivo lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan potensi ekstrak benalu alpukat (*Dendrophthoe pentandra*) sebagai agen antituberkulosis dan antimikobakteri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami sampaikan kepada PT. Tirta Investama Banyuwangi, PPM Paradigma, Universitas Nahdlatul Ulama Pasuruan, Universitas Yudharta Pasuruan, serta pihak lain yang telah membantu terselesaikannya kegiatan penelitian ini yang tidak bisa kami sebutkan satu per satu.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Hammed, M., Adedotun, I. O., Olajide, M., Irabor, C. O., Afolabi, T. I., Gbadebo, I. O., Rhyman, L., & Ramasami, P. (2022). Virtual screening, ADMET profiling, PASS prediction, and bioactivity studies of potential inhibitory roles of alkaloids, phytosterols, and flavonoids against COVID-19 main protease (M(pro)). *Natural Product Research*, 36(12), 3110–3116. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1935933>
- Agarwal, R., Malhotra, P., Awasthi, A., Kakkar, N., & Gupta, D. (2005). Tuberculous dilated cardiomyopathy: an under-recognized entity? *BMC Infectious Diseases*, 5, 1–5.
- Barlow, B. A. (1997). Loranthaceae. In *Flora Malesiana, Series I, Vol. 13* (pp. 209–401). Rijksherbarium/Hortus Botanicus.
- Cheng, X., Shkel, I. A., O'Connor, K., & Record, M. T. (2020). Experimentally determined strengths of favorable and unfavorable interactions of amide atoms involved in protein self-assembly in water. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(44), 27339 LP – 27345. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012481117>
- Dallakyan, S., & Olson, A. (2015). Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1263, 243–250. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_19
- Downey, P. O. (1998). An inventory of host species for each aerial mistletoe species (Loranthaceae and Viscaceae) in Australia. *Cunninghamia*, 5(3), 685–720.
- Guzmán-Rodríguez, L. F., Cortés-Cruz, M. A., Rodríguez-Carpena, J. G., Coria-Ávalos, V. M., & Muñoz-Flores, H. G. (2020). Biochemical profile of



- avocado (*Persea americana* Mill) foliar tissue and its relationship with susceptibility to mistletoe (Family Loranthaceae). *Revista Bio Ciencias*, 7.
- Herrmann, J.-L., & Lagrange, P.-H. (2005). Dendritic cells and Mycobacterium tuberculosis: which is the Trojan horse? *Pathologie Biologie*, 53(1), 35–40.
- Hogan, A. B., Jewell, B. L., Sherrard-Smith, E., Vesga, J. F., Watson, O. J., Whittaker, C., Hamlet, A., Smith, J. A., Winskill, P., Verity, R., Baguelin, M., Lees, J. A., Whittles, L. K., Ainslie, K. E. C., Bhatt, S., Boonyasiri, A., Brazeau, N. F., Cattarino, L., Cooper, L. V., ... Hallett, T. B. (2020). Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 8(9), e1132–e1141. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6)
- Houben, E. N. G., Nguyen, L., & Pieters, J. (2006). Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system. *Current Opinion in Microbiology*, 9(1), 76–85.
- Ishiwu, C. N., Obiegbuna, J. E., & Aniagolu, N. M. (2013). Evaluation of Chemical Properties of Mistletoe Leaves from Three Different Trees (Avocado, African Oil Bean and Kola). *Nigerian Food Journal*, 31(2), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0189-7241\(15\)30070-9](https://doi.org/10.1016/S0189-7241(15)30070-9)
- Joshi, K., Gupta, S. R. R., Verma, S., Sharma, R., Qureshi, S., Syed, M. A., & Nunia, V. (2023). Virtual screening of plant phytochemicals to discover potent Janus kinase-1 inhibitors against severe COVID-19 and sepsis. *International Journal of Computational Biology and Drug Design*, 15(5), 391–411. <https://doi.org/10.1504/IJCBDD.2023.133834>
- Khusro, A., Aarti, C., & Agastian, P. (2016). Anti-tubercular peptides: A quest of future therapeutic weapon to combat tuberculosis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(11), 1023–1034. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.09.005>
- Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*, 16(8), 747–748.
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Li, J.-X., Wang, Y., Hao, Y., Huo, X.-K., Sun, C.-P., Zhao, X.-X., Wang, J.-C., Zhang, J.-B., Ning, J., Tian, X.-G., Wang, C., Zhao, W.-Y., Lv, X., Li, Y.-C., & Ma, X.-C. (2022). Identification of Escherichia coli β -glucuronidase inhibitors from Polygonum cuspidatum Siebold & Zucc. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e21394>
- Mandell, G. L. (2000). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*.
- Moghadamtousi, S. Z., Hajrezaei, M., Abdul Kadir, H., & Zandi, K. (2013). Loranthus micranthus Linn.: Biological activities and phytochemistry. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 273712.
- Muchtaridi, Y. A., Megantra, S., & Purnomo, H. (2018). *Kimia Medisinal: Dasar-*



Dasar dalam Perancangan Obat. Prenada Media.

- Musfiroh, I., Muchtaridi, M., Muhtadi, A., Diantini, A., Hasanah, A. N., Udin, L. Z., Susilawati, Y., Mustarichie, R., Kartasasmita, R. E., & Ibrahim, S. (2013). Cytotoxicity studies of xanthorrhizol and its mechanism using molecular docking simulation and pharmacophore modelling. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.3602>
- Nickrent, D. L. (2011). Santalales (Including Mistletoes). In *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Norton, D. A., & Carpenter, M. A. (1998). Mistletoes as parasites: Host specificity and speciation. *Trends in Ecology & Evolution*, 13(3), 101-105.
- Nurmiati, N., Periadnadi, P., Rahmadani, S. Y., Putra, W., & Wulandari, E. (2023). Antimicrobial and antioxidant test of several mistletoe extracts (*Scurrula ferruginea* (Roxb. Ex.Jack) Danser) from avocado plants. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 20, 672–679. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.3.1861>
- Quattrocchi, U. (2012). *CRC World Dictionary of Medicinal and Poisonous Plants: Common Names, Scientific Names, Eponyms, Synonyms, and Etymology*. CRC Press.
- Queval, C. J., Brosch, R., & Simeone, R. (2017). The macrophage: a disputed fortress in the battle against *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2284.
- Rahmaningsih, S., & Pujiastutik, H. (2019). An in vitro and in silico evaluation of the antibacterial activity of the bioactive compounds in Majapahit (*Crescentia cujete* L.) fruit. *Veterinary World*, 12(12), 1959–1965. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1959-1965>
- Sunaryo, S., & Rachman, E. (2012). Komposisi jenis dan penyebaran benalu pada tanaman koleksi di Kebun Raya Cibodas, Jawa Barat. *Berita Biologi*, 11(2), 149-156.
- Sunaryo & Uji, Tahan. (2010). Keanekaragaman Jenis Benalu Pemasit Pada Tanaman Di Kebun Raya Baturraden Dan Sekitarnya. *Jurnal Teknik Lingkungan*, 11 (2), 205 – 212.
- Sururi, A. M., Raihan, M., Aisa, E. R., Safitri, F. N., Constaty, I. C., & Tukiran. (2022). Anti-Inflammatory Activity of Stem Bark Dichloromethane Fraction *Syzygium samarangense* Extract as COX-2 Inhibitor: A Bioinformatics Approach. *Jurnal Kimia Riset*, 7(2), 94–100. <https://doi.org/10.20473/jkr.v7i2.39662>
- Sururi, A. M., Tukiran, T., Aisa, E. R., & Raihan, M. (2024). Identification of bioactive compounds and ADMET profile of stem bark of *Syzygium samarangense* and their potential as antibreast cancer and antiinflammatory. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14(02), 273–280. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.143017>
- Taek, J., Prajogo, B. E. W., & Agil, M. (2018). Ethnomedicinal plants used for the treatment of malaria in Malaka, West Timor. *Journal of Young Pharmacists*, 10(2), 187-192.
- The Plant List. (2013). *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq. Retrieved from <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2760950>



- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Vidal-Russell, R., & Nickrent, D. L. (2008). The first mistletoes: Origins of aerial parasitism in Santalales. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 47(2), 523–537.
- Watson, D. M. (2001). Mistletoe—A keystone resource in forests and woodlands worldwide. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 32(1), 219–249.
- WHO. (2024). *Tuberculosis*. https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1.
- Xiao, L. Y., & Pu, Z. H. (2018). Seed dispersal of parasitic Loranthaceae: Sites of seed deposition and seedling establishment. *Flora*, 249, 116–123.
- Yan, Z. (2013). Functional Anatomy of Haustorium of *Loranthus parasiticus*. In *Parasitic Flowering Plants* (pp. 53–66). Springer.
- Yang, Y., Zhao, N., Xu, X., Zhou, Y., Luo, B., Zhang, J., Sui, J., Huang, J., Qiu, Z., & Zhang, X. (2023). Discovery and mechanistic study of novel *Mycobacterium tuberculosis* ClpP1P2 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(24), 16597–16614.
- Yang, Y., Zhu, Y., Yang, T., Li, T., Ju, Y., Song, Y., He, J., Liu, H., Bao, R., & Luo, Y. (2019). Inhibiting *Mycobacterium tuberculosis* ClpP1P2 by addressing the equatorial handle domain of ClpP1 subunit. *BioRxiv*, 713214.
- Zaman, K. (2010). Tuberculosis: a global health problem. *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 28(2), 111–113. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v28i2.4879>