

SKRIPSI

**PREDIKSI AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN LUTEOLIN SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS MELALUI HAMBATAN SECARA *IN SILICO* PADA
*ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (inhA)***



HENDRAYANTI HANIYAH PUTRI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**Prediksi Aktivitas Senyawa Turunan Luteolin sebagai
Antituberkulosis Melalui Hambatan secara *In Silico* pada *Enoyl-Acyl
Carrier Protein Reductase (InhA)***

SKRIPSI

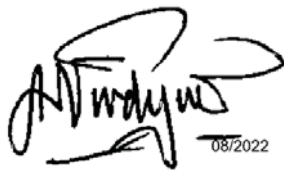
**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

Oleh:

**Hendrayanti Haniyah Putri
NIM: 051811133100**

**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 26 Juli 2022 oleh :**

Pembimbing Utama

Handwritten signature of Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si. in black ink, with the date 08/2022 written below it.

Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si.

NIP. 196612281992032002

Pembimbing Serta

Handwritten signature of Prof. Dr. apt. Suko Hardjono, MS. in blue ink.

Prof. Dr. apt. Suko Hardjono, MS.

NIP. 195209281981031001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Hendrayanti Haniyah Putri

N I M : 051811133100

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Prediksi Aktivitas Senyawa Turunan Luteolin sebagai Antituberkulosis Melalui Hambatan secara *In Silico* pada *Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)*

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 26 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

 
METERAI TEMPEL
E8F60AJX901330609

Hendrayanti Haniyah Putri

NIM 051811133100

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Hendrayanti Haniyah Putri

NIM : 051811133100

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Prediksi Aktivitas Senyawa Turunan Luteolin sebagai Antituberkulosis Melalui Hambatan secara *In Silico* pada *Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 26 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,


METERAI
TEMPAL
ESF60AJX901330609
Hendrayanti Haniyah Putri
NIM 051811133100

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala ilmu, rahmat, kesempatan, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Prediksi Aktivitas Senyawa Turunan Luteolin sebagai Antituberkulosis Melalui Hambatan secara *In Silico* pada *Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)*”** dengan sebaik-baiknya untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Skripsi ini dapat terselesaikan atas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, baik secara moral maupun material. Untuk itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si., selaku dosen pembimbing utama dan Prof. Dr. apt. Suko Hardjono, MS. Selaku dosen pembimbing serta yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta keikhlasan dan penuh kesabaran dalam memberikan petunjuk, pengarahan, serta dorongan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Muhammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program Pendidikan S1 Pendidikan Apoteker
3. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.
4. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen dan apt. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Ph.D. selaku Sekretaris Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan membantu dalam penyusunan skripsi.
5. Dr. apt. Isnaeni, MS, Apt. Hadi Poerwono, M.Sc., Ph.D, dan Apt. Melanny Ika Sulistyowati, S.Farm., M.Sc. selaku dosen penguji dengan kritik dan saran yang sangat membangun demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Apt. Hadi Poerwono, M.Sc., Ph.D selaku dosen wali atas segala bimbingan dan perhatian yang diberikan kepada penulis selama menduduki program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

7. Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt. yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan petunjuk dan pengarahan dalam penggunaan program docking sehingga penulis dapat melakukan penelitian ini dengan baik.
8. Seluruh dosen yang telah mendidik, membimbing, dan membagi ilmu serta pengetahuan selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
9. Bapak Hendra Sedijalaksana, Ibu Ida Damayanti dan seluruh keluarga atas segala bantuan, bimbingan, dorongan, doa restu, serta kasih sayang yang diberikan kepada penulis selama ini.
10. Hendrayanti Halimah Putri, kembaran, adik sekaligus sahabat dan teman segalanya yang telah menemani dan memberikan semangat serta dukungan kepada penulis.
11. Alyana Maharani, Febria Rossa Alba, Marsha Fendria dan teman-teman UKM Tapak Suci, yang senantiasa memberikan motivasi, dukungan, dan bersedia menjadi tempat berbagi cerita.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi, yaitu tim skripsi luteolin-apigenin (Fakhira, Marsha, Safira, Dwi Ayu, Dwiki dan Maulid) yang telah bersedia untuk saling bertukar pikiran dan informasi.
13. Teman-teman satu angkatan 2018 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan teman-teman Kelas D yang senantiasa berbagi suka duka selama menempuh Pendidikan.
14. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan dengan pahala yang berlipat ganda.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan tambahan informasi bagi ilmu pengetahuan di masa kini dan masa yang akan datang.

Penulis

RINGKASAN

**Prediksi Aktivitas Senyawa Turunan Luteolin sebagai
Antituberkulosis Melalui Hambatan secara *In Silico* pada *Enoyl-Acyl
Carrier Protein Reductase (InhA)***

Hendrayanti Haniyah Putri

Tuberkulosis (TB) merupakan satu dari 10 penyebab penyakit menular yang mematikan di dunia. (World Health Organization, 2020). Sejak tahun 1980, kasus TB di seluruh dunia meningkat akibat munculnya MDR-TB (*Multidrug-resistant TB*). Strain *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri yang menyebabkan MDR-TB yang resisten terhadap obat anti-TB *first-line* seperti isoniazid dan rifampisin. (Shui Ngy, Z.K. ed., 2009). Isoniazid memiliki mekanisme kerja dengan target utama NADH-dependent *enoyl-acyl carrier protein reductase* (*inhA*). Target ini berperan pada perpanjangan asam lemak pada fatty acid synthase (FAS) II. Hambatan perpanjangan rantai asam lemak diperlukan pada proses pembentukan asam mikolat (Marrakchi *et al.*, 2014). Aktivitas anti-TB isoniazid terhadap *M.tuberculosis* mempunyai KHM sebesar 0,2 µg/mL (Almeida *et al.*, 2007). Flavonoid dapat bekerja dengan menghasilkan penghambat enzim (FAS II) yang berguna dalam pembentukan asam mikolat (Bueno-Sánchez *et al.*, 2009). Salah satu flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai anti-TB dari tanaman *Annona sylvatica* adalah luteolin (Araujo *et al.*, 2014). Disebutkan bahwa senyawa luteolin mempunyai aktivitas terhadap *M. tuberculosis* dengan KHM sebesar 236,8 µg/mL dari tanaman *Annona sylvatic*. Penelitian yang lain diketahui bahwa penggunaan luteolin dosis 5 mg/kg BB pada mencit yang terinfeksi *M. tuberculosis* dapat menyebabkan pengurangan bakteri *M. tuberculosis* hingga nilai Log CFU 0,6-0,73 (Singh *et al.*, 2021). Sampel dengan nilai MIC < 250 µg/mL didefinisikan dapat aktif melawan *M. tuberculosis*, dan analisis lebih lanjut dapat diterapkan (Gu *et al.*, 2004). Agar diperoleh senyawa turunan luteolin yang potensial sebagai senyawa anti-TB, dilakukan pemilihan senyawa melalui uji aktivitas secara *in silico* terhadap *inhA*. Luteolin secara *in vitro* memiliki KHM yang cukup tinggi, oleh karena itu dengan modifikasi struktur terhadap luteolin diharapkan turunannya memiliki aktivitas yang lebih poten dibanding dengan obat pembanding. Luteolin yang mengandung gugus-gugus hidroksil dapat membentuk ikatan hidrogen dengan *inhA*, semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan-reseptor, maka semakin rendah nilai energi afinitasnya.

Permasalahan penelitian ini adalah apakah senyawa luteolin dan turunannya mempunyai aktivitas antituberkulosis berdasarkan afinitas hambatannya secara *in silico* terhadap *inhA* dengan pembanding *native ligand* dan isoniazid dan apakah senyawa luteolin dan turunannya mempunyai profil ADMET sesuai persyaratan berdasarkan pkCSM *on line*. Tujuan penelitian adalah memprediksi aktivitas antituberkulosis senyawa luteolin dan turunannya mempunyai aktivitas antituberkulosis berdasarkan afinitas hambatannya secara *in silico* terhadap *inhA* dengan pembanding *native ligand* dan isoniazid serta memprediksi profil ADMET senyawa luteolin dan turunannya berdasarkan pkCSM *on line*.

Uji aktivitas secara *in silico* dilakukan melalui docking molekul dengan program komputer AutoDockVina 1_1_2 terhadap *enoyl-acyl carrier protein reductase* (*inhA*) (PDB ID: 2X23) menghasilkan nilai energi afinitas ligan-reseptor (Kcal/mol). 2X23 merupakan kode *protein data bank* (PDB) untuk struktur kristal *inhA* mengandung ligan

standar *5-Hexyl-2-(2-Metilphenoxy) Phenol* dengan kode PDB TCU. Reseptor ini dipilih karena mengandung ligan standar yang mempunyai gugus farmakofor seperti yang ada pada turunan luteolin. Sebagai pembanding lainnya digunakan Isoniazid, yaitu obat antituberkulosis yang sudah beredar dan memiliki mekanisme aksi menghambat inhA. Semakin rendah nilai afinitas, maka interaksi antara ligan dengan reseptor semakin stabil dan diprediksi memiliki aktivitas biologis yang lebih besar. Struktur turunan luteolin dan sifat fisikokimia turunan luteolin disiapkan dan ditentukan dengan program ChemDraw 20.0.

Hasil penentuan sifat fisikokimia senyawa luteolin dan turunannya menunjukkan bahwa dari senyawa uji luteolin dan turunannya, yang memiliki BM tidak memenuhi syarat yaitu $>500\text{g/mol}$ hanya luteolin 8-C- β -digitoxopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida. Hal ini karena senyawa ini mempunyai tambahan substituen yang lebih banyak dan besar ukurannya yaitu gugus digitoxopiranosil dan glukopiranosil. Senyawa yang mempunyai BM lebih besar 500g/mol diprediksi akan sulit diabsorpsi dan memiliki permeabilitas yang rendah (Lipinski *et al.*, 1997). Senyawa uji yang memiliki nilai log S diantara -2 dan -4 dan terdapat satu senyawa uji yaitu luteolin tetrametyl eter yang memiliki nilai log S <-4 , dikategorikan sebagai tidak larut. Turunan luteolin metil eter, yaitu luteolin yang tersubstitusi gugus metil pada hidroksilnya (OH) memiliki nilai TPSA $\leq 140 \text{ \AA}^2$ sehingga diprediksi menghasilkan profil absorpsi usus manusia dan permasi membrane biologis yang baik. Senyawa yang memenuhi syarat HBD ≤ 5 adalah 7 turunan glikosida luteolin karena terdapat lebih dari 5 gugus hidroksil. Oleh karena itu hanya 2 senyawa yang memenuhi kedua syarat HBA dan HBD dari hukum lima Lipinski, yaitu luteolin dan turunan luteolin dengan substitusi gugus metil pada OH. Peran HBA dan HBD di samping dapat meningkatkan absorpsi juga dapat mendukung dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan reseptor inhA.

Hasil docking ligan uji terhadap inhA menunjukkan bahwa semua ligan dapat berinteraksi dengan residu asam amino di tempat aktif yang sama dengan *native ligand* pada inhA. Hasil docking terhadap *native ligand* dari inhA menghasilkan afinitas yang lebih besar (Energi afinitas = $-8,9 \pm 0,06 \text{ kkal/mol}$) dibandingkan luteolin (Energi afinitas = $-9,1 \pm 0,00 \text{ kkal/mol}$) dan glikosida luteolin. Hal ini menunjukkan bahwa *native ligand* dan ligan uji dapat menghambat interaksi inhA. Dari hasil docking dapat diketahui bahwa ligan uji glikosida luteolin memiliki nilai afinitas yang lebih rendah daripada native ligan. Berdasarkan hasil docking dapat diketahui bahwa ligan uji mengikat beberapa residu asam amino yang sama, termasuk juga sama dengan isoniazid-NAD *adduct* sebagai pembanding. Hampir semua senyawa uji membentuk ikatan hidrogen dengan Ile194 serta interaksi sterik dengan Ala 198 dan Tyr158. Dari interaksi dengan residu asam amino yang sama tersebut dapat disimpulkan bahwa semua senyawa uji mempunyai mekanisme interaksi yang hampir sama. Hasil docking ligan uji terhadap inhA menunjukkan bahwa semua ligan dapat berinteraksi dengan asam-asam amino ditempat aktif yang sama dengan *native ligand* (TCU). Berdasarkan hal tersebut, menunjukkan bahwa ligan uji memiliki pola interaksi yang sama dengan isoniazid-NAD *adduct*. Namun karena struktur senyawa uji lebih mirip *native ligand* sehingga afinitas pengikatan senyawa uji lebih rendah dibandingkan *native ligand*. Apabila dibandingkan dengan afinitas pembanding isoniazid-NAD *adduct*, afinitas pengikatan senyawa uji yang lebih besar. Sehingga perlu modifikasi struktur senyawa uji seperti isoniazid-NAD *adduct*, atau menggunakan reseptor lain yang lebih mirip dengan isoniazid-NAD *adduct*. Afinitas senyawa luteolin-6-C-khinovosida (Energi afinitas = $-10,3 \pm 0,00 \text{ kkal/mol}$) merupakan senyawa yang paling mendekati dengan afinitas isoniazid-NAD *adduct* (Energi afinitas = $-11,1 \pm 0,35 \text{ kkal/mol}$).

Berdasarkan hasil docking dan prediksi sifat ADMET, disimpulkan senyawa luteolin, luteolin 8-C-glukosida, luteolin 6-C-glukosida, luteolin-8-C- β -digitoxopiranosida, luteolin-8-C- β -boivinopiranosida, luteolin 8-C- β -digitoxopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida, luteolin-6-C-khinovosida, dan luteolin-6-C-fucosida berpotensi tinggi memiliki aktivitas antituberkulosis melalui hambatan pada inhA, absorpsi dan distribusi senyawa-senyawa tersebut pada jaringan bersifat moderat, tidak dapat melewati sawar darah otak, Senyawa-senyawa tersebut bukan merupakan substrat dari sitokrom tetapi dapat menghambat enzim metabolisme. Senyawa-senyawa tersebut tidak bersifat hepatotoksik namun menurut prediksi toksisitas AMES, senyawa berpotensi sebagai karsinogenik. Oleh karena diperlukan penanganan dalam upaya memperbaiki sifat toksisitas tersebut.

ABSTRACT

In Silico Prediction of Luteolin Derivative as Antituberculosis Targeted Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)

Hendrayanti Haniyah Putri

Infections from the bacterium *Myctobacterium tuberculosis* are difficult to cure because the cell walls are not easily penetrated by drugs due to the presence of cell walls with dense mycolic acid content. Isoniazid has a mechanism of action with the main target of inhA which Its plays a role in the extension of fatty acids in FAS II. Luteolin compounds have been reported to have high antibacterial activity against *M. tuberculosis* where MIC is 236.8 g/mL, while MIC < 250 g/mL it is defined to be active against *M. tuberculosis*. This study aims to predict the antituberculosis activity of luteolin derivatives by in silico inhibition of inhA and predict their pharmacokinetics and toxicity (ADMET) profile. Luteolin derivatives were docked into inhA (PDB: 2X23) using Autodck Vina 1_1_2 and their ADMET profile were predicted using pkCSM online tool. The result showed luteolin glucoside have higher affinities to inhA, than native ligand 5-Hexyl-2-(2-Methylphenoxy) Phenol (Energi of affinity= $-8,9 \pm 0,06$ kcal/mol), but lower than isoniazid (Energy of affinity= $-11,1 \pm 0,35$ kcal/mol). The pharmacokinetic profile of luteolin and its thirteen derivatives complies with the requirements based on pkCSM online except luteolin 8-C- β -digitoxopyranosyl-4'-O- β -D-glukopyranoside. All luteolin derivatives are not hepatotoxic, but 7 luteolin glycoside derivatives which have high affinity for inhA are carcinogenic. It concluded that luteolin compounds and their glycoside have antituberculosis activity higher than native ligands 5-Hexyl-2-(2-Methylphenoxy) Phenol but lower than isoniazid.

Keywords: Luteolin derivatives, inhA, in silico, molecular docking, antituberculosis, ADMET

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	17
1.1 Latar Belakang	17
1.2 Rumusan Masalah	21
1.3 Tujuan Penelitian	21
1.4 Manfaat Penelitian	21
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	22
2.1 Tinjauan tentang Tuberkulosis.....	22
2.2 Mekanisme kerja Isoniazid	23
2.3 Tinjauan tentang senyawa luteolin.....	25
2.3.1 Deskripsi Senyawa Luteolin	25
2.3.2 Sifat Fisika-Kimia Luteolin	26
2.3.3 Turunan Luteolin	27
2.4 Tinjauan studi <i>in silico</i>	28
2.4.1 Docking molekul.....	29
2.4.2 ADMET	31
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	36
3.1 Kerangka Konseptual	36
3.2 Skema Kerangka Konseptual	38
3.3 Hipotesis.....	39
BAB IV METODE PENELITIAN	40
4.1 Jenis Penelitian.....	40
4.2 Bahan dan Alat Penelitian.....	40

4.2.1	Bahan Penelitian	40
4.2.2	Alat Penelitian.....	40
4.3	Variabel Penelitian	41
4.3.1	Docking Molekul	41
4.3.2	Prediksi ADMET	41
4.4	Kerangka Operasional.....	41
4.5	Prosedur Kerja.....	42
4.5.1	Pembuatan Struktur Senyawa dan Penentuan Sifat Fisikokimia	42
4.5.2	Penyiapan Reseptor.....	42
4.5.3	Penyiapan Ligan Asal	42
4.5.4	Validasi Metode Docking Molekul.....	43
4.5.5	Penyiapan Ligan Uji	43
4.5.6	Docking Molekul	44
4.5.7	Visualisasi Hasil Docking.....	44
4.5.8	Prediksi Sifat ADMET.....	44
4.6	Analisis Data	45
4.6.1	Analisis Hasil Docking	45
4.6.2	Analisis Hasil Prediksi Sifat ADMET	46
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		48
5.1	Hasil Penelitian	48
5.1.1	Hasil Penentuan Sifat Fisikokimia	48
5.1.2	Validasi Metode Docking.....	49
5.1.3	Hasil Docking dengan inhA	49
5.1.4	Hasil Prediksi Sifat ADMET	52
5.2	Pembahasan.....	57
5.2.1	Sifat Fisikokimia	57
5.2.2	Hasil Docking dengan inhA	60
5.2.3	Prediksi Sifat ADMET	62
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		71
6.1	Kesimpulan	71
6.2	Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA		72
LAMPIRAN.....		76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Senyawa Uji Turunan Luteolin	27
IV.1 Data Nilai Afinitas Interaksi Ligan Standar dan Ligan Uji terhadap inhA (PDB ID:2X23).....	45
IV.2 Data Hasil Docking Ligan Standar dan Ligan Uji terhadap inhA, Asam- Asam Amino yang Terlibat, dan Jenis Interaksinya	46
IV.3 Prediksi ADMET Senyawa	46
V.1 Hasil Penentuan Sifat Fisikokimia Senyawa Uji	48
V.2 Hasil Docking ligan terhadap inhA.....	51
V.3 Hasil Prediksi Sifat Absorpsi	53
V.4 Hasil Prediksi Sifat Distribusi.....	54
V.5 Hasil Prediksi Sifat Metabolisme.....	55
V.6 Hasil Prediksi Sifat Ekskresi.....	56
V.7 Hasil Prediksi Sifat Toksisitas	57
V.8 Klasifikasi Kelarutan Senyawa Berdasarkan Nilai Log S	58
V. 9 Kriteria Penggolongan Toksisitas Sediaan Uji	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur Luteolin.....	19
2.1 Stuktur Isoniazid.....	23
2.2 Aktivasi INH dan pembentukkan isonicotinic acyl-NADH	24
2.3 Jalur pembentukan isonicotinicacyl-NADH inhibitor dari InhA	24
2.4 Struktur INA dan sisi aktif InhA mengungkap interaksi kunci berdasarkan struktur kristal X-Rays	25
2.5 Stuktur Dasar Flavanoid	26
2.6 Struktur Luteolin.....	26
5.1 Interaksi <i>native ligand</i> (TCU) dengan residu asam amino inhA yang ditampilkan dalam bentuk tiga dimensi dan dua dimensi	50
5. 2 Interaksi luteolin dengan residu asam amino inhA yang ditampilkan dalam bentuk tiga dimensi dan dua dimensi	50
5.3 Perbandingan HBA dan HBD Luteolin, luteolin 8-C- β -digitoxopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida dan Luteolin tetrametil eter.....	59
5.4 Interaksi luteolin dengan residu asam amino inhA yang ditampilkan dalam bentuk tiga dimensi dan dua dimensi	60
5.5 Diagram permeabilitas Caco-2	62
5.6 Diagram Absorpsi usus (manusia).....	63
5.7 Diagram Volume distribusi SS (manusia).....	64
5.8 Diagram Permeabilitas BBB.....	65
5.9 Diagram Klirens Total	67
5.10 Diagram Klirens Total	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Bentuk struktur senyawa uji dua dimensi, dan tiga dimensi.....	76
2 Penyiapan reseptor inhA (PDB ID: 2X23)	79
3 Hasil redocking ligan standar TCI dengan inhA (PDB ID: 2X23) dari hasil validasi metode docking	80
4 Bentuk interaksi dari hasil docking ligan dengan inhA (PDB ID: 2X23) dalam dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D).....	81
5 Nilai afinitas (kcal/mol) dari hasil tiap replikasi docking ligan terhadap inhA	85
6 Hasil Uji statistik dari afinitas kompleks ligan dengan inhA	86
7 Struktur SMILES senyawa uji yang aktif menghambat inhA	96
8 Perhitungan LD50 (tikus) dari senyawa uji yang aktif menghambat inhA	97

DAFTAR SINGKATAN

ADMET	= Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas
BBB	= <i>Blood brain barrier</i>
CYP	= <i>Cytochrome</i>
DLG	= <i>Docking log</i>
DPF	= <i>Docking parameter file</i>
GPF	= <i>Grid parameter file</i>
HBA	= <i>Hydrogen bond acceptors</i>
HBD	= <i>Hydrogen bond donors</i>
INA	= <i>Isonicotinic acyl-NADH</i>
INH	= Isoniazid
inhA	= <i>enoyl-acyl carrier protein reductase</i>
KHM	= Konsentrasi Hambat Minimum
LD50	= <i>Lethal dose, 50%</i>
MDR	= <i>Multidrug</i>
OCT2	= <i>Organic cation transporter 2</i>
OAT	= Obat Antituberkulosis
PDB	= <i>Protein data bank</i>
PZA	= Pirazinamid
RIF	= Rifampisin
SMILES	= <i>Simplified Molecular-Input Line-Entry System</i>
SPSS	= <i>Statistical package for the social sciences</i>
TB	= Tuberkulosis
VD _{ss}	= Volume distribusi <i>steady state</i>
2D	= Dua dimensi
3D	= Tiga dimensi