

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar	iii
Persetujuan	iv
Penetapan Panitia Penguji.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan.....	viii
Abstrak	xvi
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR TABEL.....	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR SINGKATAN	xxv
BAB 1 PENDAHULUAN	26
1.1 Latar Belakang Masalah	26
1.2 Rumusan Masalah	34
1.3 Tujuan Penelitian	35
1.4 Manfaat Penelitian	35
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	37
2.1 Tuberkulosis.....	37
2.1.1 Definisi	37
2.1.2 Patogenesis	37
2.1.3 Pengobatan.....	38
2.1.4 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	40
2.2 Senyawa Turunan Epikatekin (EC).....	42
2.2.1 Mekanisme turunan EC sebagai antimikroba	45
2.2.2 EC.....	47

2.2.3 EGC.....	48
2.2.4 ECG.....	49
2.2.5 EGCG.....	50
2.3 Rifampisin.....	51
2.4 Metode modifikasi Struktur Molekul Obat.....	54
2.5 Tinjauan Uji <i>in silico</i>	56
2.6 Uji aktivitas secara mikrobiologis.....	57
2.7 Tinjauan Hubungan Struktur-Aktivitas.....	61
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	70
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian.....	70
3.2. Hipotesis penelitian.....	78
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian.....	79
4.2 Variabel Penelitian.....	80
4.3 Definisi operasional.....	81
4.4 Bahan Penelitian.....	81
4.5 Instrumen Penelitian.....	81
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	82
4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	82
4.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	90
BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1 Uji <i>in silico</i>	92
5.1.1 Uji <i>in silico</i> Rifampisin (RIF).....	92
5.1.2 Uji <i>in silico</i> senyawa turunan (-)-epikatekin.....	94
5.2 Uji Aktivitas Antituberkulosis.....	104
5.2.1 Penentuan <i>Minimal Inhibitory Concentration</i> (MIC) Senyawa Turunan EC dan RIF.....	104
5.2.2 Uji Aktivitas Antituberkulosis Kombinasi Senyawa Turunan EC dan RIF.....	111
5.3 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktifitas Senyawa Turunan EC	

terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	115
5.3.1 Pengamatan MIC senyawa turunan EC.....	115
5.3.2 Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas.....	116
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Uji <i>in silico</i> aktivitas anti-tuberkulosis senyawa RIF dan senyawa turunan (-)-epikatekin.....	117
6.2 Uji Aktivitas Antituberkulosis	121
6.2.1 Penentuan <i>Minimal Inhibitory Concentration</i> (MIC) Senyawa Turunan EC dan RIF.....	122
6.2.2 Uji Aktivitas Antituberkulosis Kombinasi Senyawa Turunan EC dan RIF	123
6.3 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) Senyawa Turunan EC dan RIF	126
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	130
7.2 Saran.....	130
Daftar Pustaka	131
Lampiran	135

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1 Struktur senyawa EC, EGC, ECG, dan EGCG.....	27
Gambar 2.1 Morfologi dan ciri-ciri bakteri pathogen asal-udara.....	40
Gambar 2.2 Struktur dasar katekin.....	42
Gambar 2.3 Struktur senyawa EC.....	45
Gambar 2.4 Struktur senyawa EGC.....	46
Gambar 2.5 Struktur senyawa ECG	47
Gambar 2.6 Struktur senyawa EGCG.....	48
Gambar 2.7 Rumus Struktur Rifampisin.....	50
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	76
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian.....	89
Gambar 5.1 Struktur 2D dan 3D RIF.....	91
Gambar 5.2 Struktur 2D dan 3D Senyawa Turunan (-)-Epikatekin (EC)..	91
Gambar 5.3 Ikatan hidrogen antara Rifampisin dengan reseptor 1I6V dalam bentuk 3D.....	92
Gambar 5.4 Ikatan hidrogen dan interaksi sterik antara Rifampisin dengan reseptor 1I6V dalam bentuk 2D.....	94
Gambar 5.5 Ikatan hidrogen dan interaksi sterik antara (-)-Epikatekin (EC) dengan reseptor 1I6V dalam bentuk 2D.....	95

Gambar 5.6	Ikatan hidrogen antara (-)-Epikatekin (EC) dengan reseptor 2VB7 dalam bentuk 3D.....	95
Gambar 5.7	Ikatan hidrogen antara (-)-epikatekin galat (ECG) dengan reseptor 2VB7 dalam bentuk 3D.....	96
Gambar 5.8	Ikatan hidrogen dan interaksi sterik antara (-)-epikatekin galat (ECG) dengan reseptor 2VB7 dalam bentuk 2D.....	97
Gambar 5.9	Ikatan hidrogen antara (-)-epigallokatekin (EGC) dengan reseptor 2VB7 dalam bentuk 3D.....	98
Gambar 5.10	Ikatan hidrogen dan interaksi sterik antara (-)-epigallokatekin (EGC) dengan reseptor 2VB7 dalam bentuk 2D.....	99
Gambar 5.11	Ikatan hidrogen antara (-)-epigallokatekin galat (EGCG) dengan reseptor 2VB7 dalam bentuk 3D.....	99
Gambar 5.12	Ikatan hidrogen dan interaksi sterik antara (-)-epigallokatekin galat (EGCG) dengan reseptor 2VB7 dalam bentuk 2D.....	100
Gambar 5.13	Gambar salah satu perlakuan uji aktivitas antituberkulosis RIF dan senyawa turunan (-)-epikatekin dengan menggunakan kuvet.....	103
Gambar 5.14	Alat neflometer untuk mengukur <i>optical density</i> senyawa uji.....	103
Gambar 5.15	Grafik nilai MIC RIF sebelum dan setelah di kombinasikan dengan senyawa turunan (-)-epikatekin terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	113

DAFTAR TABEL

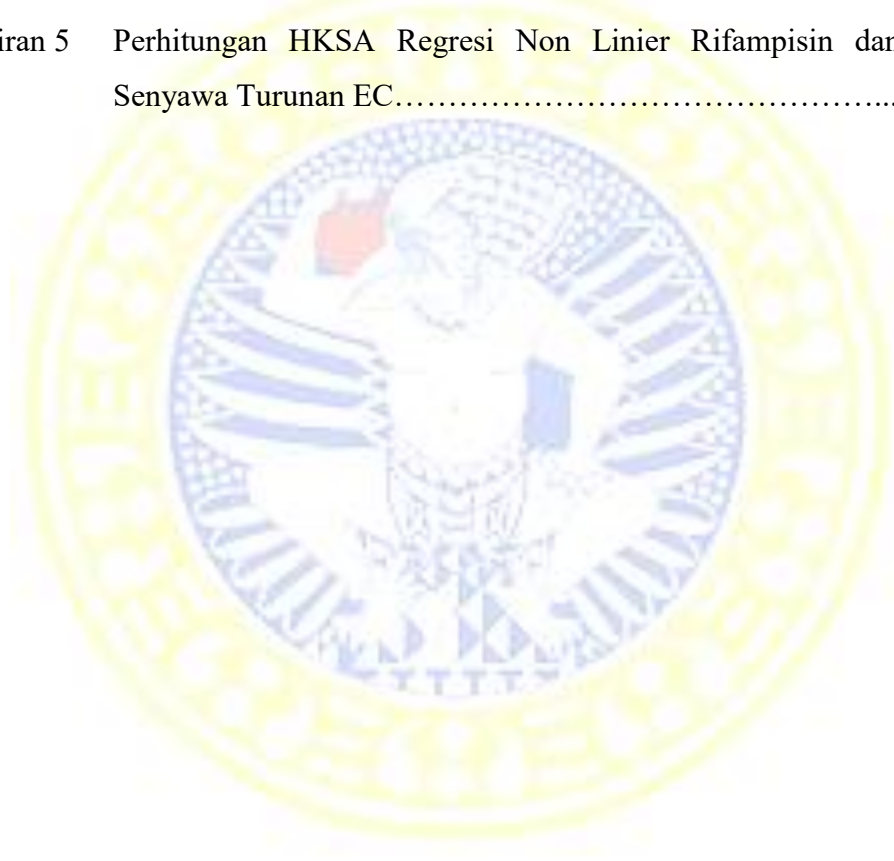
		Halaman
Tabel 2.1	Komposisi senyawa polifenol pada daun teh.....	42
Tabel 2.2	Gugus-gugus yang mempunyai efek induksi.....	53
Tabel 2.3	Gugus-gugus yang mempunyai efek induksi dan konjugasi.....	54
Tabel 5.1	Hukum 5 Lipinski senyawa RIF dan senyawa turunan (-)-epikatekin.....	90
Tabel 5.2	<i>Rerank score</i> interaksi rifampisin dengan reseptor RNAP.	100
Tabel 5.3	<i>Rerank score</i> interaksi senyawa turunan (-)-epikatekin dengan reseptor FAS.	100
Tabel 5.4	Asam amino yang terlibat dalam ikatan hidrogen dan ikatan sterik pada interaksi rifampisin terhadap reseptor RNAP dan senyawa turunan (-)-epikatekin terhadap reseptor FAS.....	101
Tabel 5.5	Pengamatan <i>density optic</i> kelompok kontrol positif dan kontrol negatif	103
Tabel 5.6	Pengamatan <i>density optic</i> nilai MIC RIF terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	104
Tabel 5.7	Pengamatan <i>density optic</i> nilai MIC EGCG terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	104
Tabel 5.8	Pengamatan <i>density optic</i> nilai MIC EGC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	105

Tabel 5.9	Pengamatan <i>density optic</i> nilai MIC ECG terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	105
Tabel 5.10	Pengamatan <i>density optic</i> nilai MIC EC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	106
Tabel 5.11	Nilai MIC RIF terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV...	107
Tabel 5.12	Nilai MIC EGCG terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	108
Tabel 5.13	Nilai MIC EGC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.....	108
Tabel 5.14	Nilai MIC ECG terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV..	108
Tabel 5.15	Nilai MIC EC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV....	108
Tabel 5.16	Nilai MIC RIF dan senyawa turunan (-)-epikatekin terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37Rv.....	109
Tabel 5.17	Pengamatan kombinasi RIF dengan EGCG terhadap <i>M. tuberculosis</i>	109
Tabel 5.18	Pengamatan kombinasi RIF dengan EGC terhadap <i>M. tuberculosis</i>	110
Tabel 5.19	Pengamatan kombinasi RIF dengan ECG terhadap <i>M. tuberculosis</i>	110
Tabel 5.20	Pengamatan kombinasi RIF dengan EC terhadap <i>M. tuberculosis</i>	111
Tabel 5.21	Nilai MIC kombinasi RIF-EGCG terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	111


Tabel 5.22	Nilai MIC kombinasi RIF-EGC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	112
Tabel 5.23	Nilai MIC kombinasi RIF-ECG terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	112
Tabel 5.24	Nilai MIC kombinasi RIF-EC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	112
Tabel 5.25	<i>Minimal Inhibitory Concentration</i> (MIC) senyawa turunan (-)-epikatekin terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	114
Tabel 5.26	Parameter fisikokimia senyawa turunan (-)-epikatekin.....	114
Tabel 5.27	Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas anti-tuberkulosis senyawa turunan (-)-epikatekin terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	115

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Spesifikasi Standar Rifampisin.....	131
Lampiran 2 Spesifikasi Bahan Uji Turunan EC.....	132
Lampiran 3 Komposisi Media Middlebrook 7H9.....	136
Lampiran 4 Perhitungan HKSA Regresi Linier Rifampisin dan Senyawa Turunan EC.....	137
Lampiran 5 Perhitungan HKSA Regresi Non Linier Rifampisin dan Senyawa Turunan EC.....	140



DAFTAR SINGKATAN

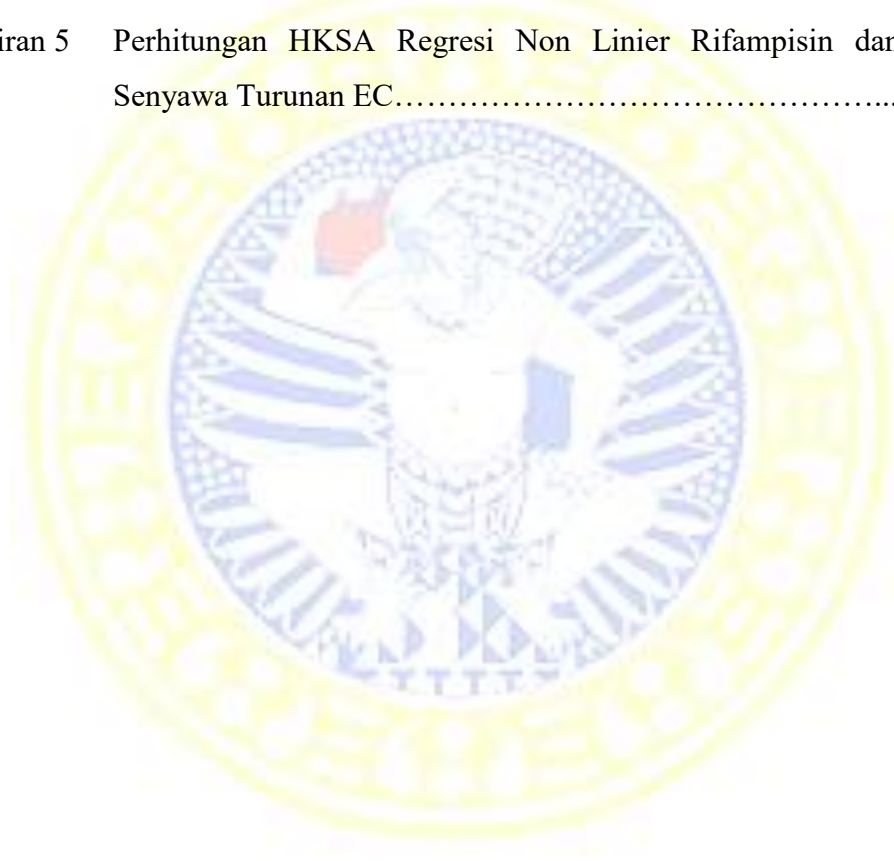


(-)-EC	:	(-)-Epicatechin
(-)-ECG	:	(-)-Epicatechin galat
(-)-EGC	:	(-)-Epigallocatechin
(-)-EGCG	:	(-)-Epigallocatechin galat
RIF	:	Rifampisin
TB	:	Tuberkulosis
<i>M. Tuberculosis</i>	:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OAT	:	Obat anti-tuberkulosis
HKSA	:	Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas
RS	:	<i>Rerank Score</i>
MIC	:	<i>Minimal inhibitory concentration</i>
RNAP	:	RNA polimerase
FAS	:	<i>Fatty acid synthase</i>
Arg	:	Arginin
Ser	:	Serin
Phe	:	Fenilalanin
Gly	:	Glisin
Ala	:	Alanine
Thr	:	Treonin
Leu	:	Leusin
His	:	Histidine
PDB	:	<i>Protein data bank</i>
MVD	:	<i>Mollegro virtual docker</i>
3D	:	3 dimensi
2D	:	2 dimensi
ppm	:	<i>Part per million</i>
mL	:	Mililiter
DMF	:	Dimetilformamid


Tabel 5.22	Nilai MIC kombinasi RIF-EGC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	112
Tabel 5.23	Nilai MIC kombinasi RIF-ECG terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	112
Tabel 5.24	Nilai MIC kombinasi RIF-EC terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	112
Tabel 5.25	<i>Minimal Inhibitory Concentration</i> (MIC) senyawa turunan (-)-epikatekin terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	114
Tabel 5.26	Parameter fisikokimia senyawa turunan (-)-epikatekin.....	114
Tabel 5.27	Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas anti-tuberkulosis senyawa turunan (-)-epikatekin terhadap <i>M. tuberculosis</i> ATCC H37RV.	115

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Spesifikasi Standar Rifampisin.....	131
Lampiran 2 Spesifikasi Bahan Uji Turunan EC.....	132
Lampiran 3 Komposisi Media Middlebrook 7H9.....	136
Lampiran 4 Perhitungan HKSA Regresi Linier Rifampisin dan Senyawa Turunan EC.....	137
Lampiran 5 Perhitungan HKSA Regresi Non Linier Rifampisin dan Senyawa Turunan EC.....	140



DAFTAR SINGKATAN



(-)-EC	:	(-)-Epicatechin
(-)-ECG	:	(-)-Epicatechin galat
(-)-EGC	:	(-)-Epigallocatechin
(-)-EGCG	:	(-)-Epigallocatechin galat
RIF	:	Rifampisin
TB	:	Tuberkulosis
<i>M. Tuberculosis</i>	:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OAT	:	Obat anti-tuberkulosis
HKSA	:	Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas
RS	:	<i>Rerank Score</i>
MIC	:	<i>Minimal inhibitory concentration</i>
RNAP	:	RNA polimerase
FAS	:	<i>Fatty acid synthase</i>
Arg	:	Arginin
Ser	:	Serin
Phe	:	Fenilalanin
Gly	:	Glisin
Ala	:	Alanine
Thr	:	Treonin
Leu	:	Leusin
His	:	Histidine
PDB	:	<i>Protein data bank</i>
MVD	:	<i>Mollegro virtual docker</i>
3D	:	3 dimensi
2D	:	2 dimensi
ppm	:	<i>Part per million</i>
mL	:	Mililiter
DMF	:	Dimetilformamid