



Prediction of the Potential of Benzoxazinone, 2-phenyl-4H-benzo[1,3]oxazin-4-one, and 2-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl]-3,1-benzoxazin-4-one as New Anti-Tuberculosis

Prediksi Potensi Benzoksazinon, 2-fenyl-4H-benzo[1,3]oksazin-4-on, dan 2-[2-(4-metoksifenil)vinil]-3,1-benzoksazin-4-on sebagai Anti Tuberculosis Baru

Kholis Amalia Nofianti¹*, Luqmanul Hakim², Suzana Suzana¹, Farida Ifadotunnikmah¹

¹Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Faculty of Teacher Training, Universitas PGRI Adibuana, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author

E-mail: kholis-a-n@ff.unair.ac.id

Article History:

Received: March 16, 2024; Revised: June 3, 2024; Accepted: June 28, 2024; Online: June 30, 2024

ABSTRACT

Even though it had been almost five decades, the decline in the prevalence of tuberculosis had still been low due to the rise of drug resistance. Recently, benzoxazinone compounds had begun to gain potential as anti-tuberculosis agents because of their interesting structure and similarity to isoniazid, the most widely used TB drug, which had reportedly experienced many cases of resistance. This research tested the ability of the core compound benzoxazinone and its two derivatives to bind to the enoyl ACP-CoA receptor, which was responsible for the formation of mycobacterial walls. In silico tests were carried out using pkcsm to determine the pharmacokinetic profile, and molecular docking tests using Molegro Virtual Docker were conducted to determine the pharmacodynamic profile through binding to the enoyl ACP-CoA receptor. The selected receptors were downloaded from the protein data bank with the code 2IDZ. The research results showed that the three test compounds had good intestinal and skin absorption profiles, indicating that they could be administered orally or transdermally. The docking results, expressed by moldock score and rerank score, showed that the three test compounds had better potential compared to isoniazid. Thus, the test compounds could be developed as new anti-tuberculosis agents.

Keywords: Tuberculosis, Benzoxazinone, *Mycobacterium Tuberculosis*, Pkcs, Molegro Virtual Docker

ABSTRAK

Meski sudah hampir 5 dekade, penurunan prevalensi tuberkulosis masih rendah akibat meningkatnya resistensi obat. Saat ini potensi senyawa benzoksazinon sebagai anti tuberkulosis mulai digali, karena kemiripan strukturnya dengan isoniazid sebagai obat TBC yang paling banyak digunakan, dan dilaporkan telah mengalami resistensi. Penelitian ini menguji kemampuan senyawa inti benzoksazinon dan 2 turunannya dalam berikatan dengan reseptor enoil ACP-CoA yang bertanggung jawab dalam pembentukan dinding *Mycobacterium*. Dilakukan uji in silico menggunakan pkcsm untuk mengetahui profil farmakokinetik, dan juga dilakukan uji molekuler docking menggunakan Molegro Virtual Docker untuk mengetahui profil farmakodinamik, melalui pengikatan pada reseptor enoil ACP-CoA. Reseptor yang dipilih diunduh dari bank data protein dengan kode 2IDZ. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga senyawa uji diprediksi memiliki profil penyerapan usus dan kulit yang baik, sehingga dapat diberikan secara oral maupun transdermal. Hasil docking yang dinyatakan dengan skor moldock dan skor rerank menunjukkan bahwa ketiga senyawa uji mempunyai potensi yang lebih baik dibandingkan dengan isoniazid. Dengan cara ini, senyawa uji dapat dikembangkan sebagai obat anti tuberkulosis baru.

Kata kunci: Tuberkolosis, Benzoksazinone, *Mycobacterium Tuberculosis*, Pkcs, Molegro Virtual Docker

PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis (TB) masih menjadi isu yang meresahkan. Data menunjukkan bahwa di tahun 2017 sebanyak 10,4 juta orang menderita TB pada 2019 menjadi 10 juta orang, dan 1,4 juta di antaranya meninggal (WHO, 2019). Meski sudah lebih dari dua dekade, laju penurunan TB ini masih rendah. Hal ini

ditunjukkan dengan adanya peningkatan kasus pada tahun 2021, menjadi 10,6 juta (WHO, 2022). Kasus TB banyak terjadi di negara berkembang (Mohajan, 2015), termasuk Indonesia, di mana ditemukan 969 ribu kasus pada tahun 2020 (Mulyawan, 2023).

Hingga saat ini, pencegahan dan penanganan TB masih sulit, salah satunya disebabkan maraknya resistensi obat (Jang & Chung, 2020), akibat durasi terapi yang panjang (Mpagama *et al.*, 2020; Oga-Omenka *et al.*, 2020). Data

Cite this Nofianti, K.A., Hakim, L., Suzana, S. and Ifadotunnikmah, F. (2024) 'Prediction of The Potential of Benzoxazinone, 2-phenyl-4H-benzo[1,3]oxazin-4-one, and 2-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl]-3,1-benzoxazin-4-one as New Anti-Tuberculosis', *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 11(1), pp. 26-32. DOI: 10.20473/bikfar.v11i1.56056



Copyright: ©2024 by the authors. Submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA) license

penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 180.000 kasus *multi drug* resistensi telah ditemukan. Selain itu lebih dari 150.000 kasus resistensi rifampisin juga telah dijumpai di lapangan.

Beberapa mekanisme resistensi yang sudah diungkapkan oleh para peneliti di antaranya adalah gangguan aktivasi obat, aktivasi pompa untuk mengeluarkan obat pada permukaan sel bakteri, produksi enzim untuk inaktivasi obat, serta perubahan target terapi obat (Kim, 2005; Bastos *et al.*, 2014). Ini semua dapat disebabkan karena rendahnya kepatuhan pasien di dalam terapi TB, sehingga memungkinkan terjadinya mutasi gen pada kromosom bakteri (David, 1970). Sebenarnya, perubahan genetik pada *Mycobacterium tuberculosis* ini dianggap sebagai penyebab sekunder, di mana kejadiannya tidak dominan. Namun, *Mycobacterium tuberculosis* yang sudah mengalami resistensi ini kemudian dengan mudah dapat menular dari satu pasien ke pasien yang lain. Dengan demikian, penyebaran *Multi Drug Resistance-Tuberculosis* (MDR-TB) ini menjadi tinggi (Kendall *et al.*, 2015). Banyaknya kasus (MDR-TB), semakin memperburuk eradikasi tuberkulosis. Hal ini karena durasi terapi lebih panjang dari 6 bulan menjadi dua tahun, selain menambah biaya, probabilitas kesuksesan terapi juga rendah hanya. Oleh karena itu penemuan obat TB baru menjadi sangat mendesak untuk dilaksanakan.

Anti tuberkulosis umumnya bekerja pada permukaan dinding sel, melalui hambatan pada *isocitrate lyase* (Krátký *et al.*, 2012), *2-trans-enoyl-ACP (CoA) reductase* (InhA) (Vilchèze *et al.*, 2000), menaquinone-B (MenB) serta protein yang lain (Li *et al.*, 2010; Zampieri *et al.*, 2019).

Turunan benzoxazinone menjadi senyawa yang menarik untuk dikembangkan sebagai anti tuberkulosis baru. Hal ini karena, benzoxazinone merupakan senyawa yang sudah lama dikenal di bidang sintesis organik baik sebagai senyawa antaramaupun sebagai senyawa target, sehingga metode sintesis untuk berbagai variasi turunan benzoxazinon telah banyak dieksplorasi. Selain itu, inti strukturnya yang terdiri dari inti aromatis serta cincin heterosiklik dengan atom O dan N, menjadikan benzoxazinone memiliki kemampuan untuk berikatan dengan banyak reseptor protein, sehingga senyawa ini dikenal memiliki beberapa aktivitas seperti anti inflamasi, anti jamur, anti bakteri serta anti *mycobacterium* (Nofianti *et al.*, 2009; Zampieri *et al.*, 2019). Penelitian ini bertujuan untuk menguji prospek dari senyawa benzoxazinone dan 2 turunannya yaitu yang memiliki subsistem 2-fenil, dan 2-(4-metoksi)fenil)vinil, menggunakan pkcsm dan *Molegro Virtual Docker*, di mana metode sintesisnya telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya (Nofianti *et al.*, 2009).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilakukan sepenuhnya menggunakan perangkat komputer laptop Lenovo thinkpad, dengan spesifikasi intel® core i7-4710MQ cpu@2.50 GHz 2.49 GHz RAM 8.00 GB, HDD 1 TB. Aplikasi yang digunakan yaitu *ChemDraw* 15.0 professional version untuk menggambar struktur kimia. *Chembiodraw 3D game draw* version 15 untuk menggambar struktur 3 dimensi. Aplikasi pkcsm online serta *Molegro virtual docker* versi 6.0.

Prediksi ADMET

Prediksi profil ADMET dimulai dengan menggambar senyawa 1, senyawa 2, dan senyawa 3 menggunakan aplikasi *Chemdraw* 2 dimensi. Setelah dilakukan clean up structure, struktur disalin dalam bentuk SMILE (Ekowati *et al.*, 2018; Nofianti & Ekowati, 2020). Struktur ini kemudian disalin pada aplikasi web pkcsm pada laman <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>. Setelah ditekan tombol *predict* maka akan dilakukan perhitungan jarak atau gugus farmakofor melalui 28 persamaan regresi dari berbagai parameter ADMET yang saling melengkapi (Pires *et al.*, 2015). Hasil perhitungan dari masing-masing senyawa kemudian disalin ke dalam *Microsoft Excel* dan dilakukan interpretasi.

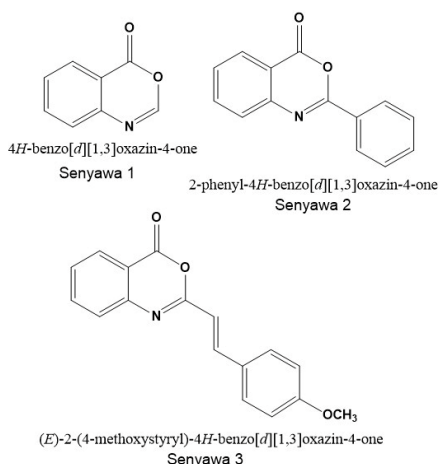
Molecular Docking

Reseptor yang digunakan yaitu protein enoil ACP-CoA dari *Mycobacterium tuberculosis* yang diunduh dari protein tetapi dengan kode 2ZID yang sudah memiliki *reference ligand* (Dias *et al.*, 2007). Protein yang diperoleh kemudian dibuka menggunakan aplikasi *molekul virtual docker* 6.0 dan dicari sisi aktifnya, melalui algoritma deteksi *cavity* (Rosita, 2019). Persiapan molekul *ligand* dimulai dengan menggambar struktur kimia dari masing-masing senyawa uji pada 3D *chembiocdraw* versi 15.0. Aplikasi ini kemudian digunakan mencari konfirmasi yang paling stabil melalui kalkulasi minimal energi melalui fitur MMFF94 (Ekowati *et al.*, 2018; Nofianti & Ekowati, 2020). Molekul yang diperoleh kemudian disimpan dalam format Sybil 2. Molekul senyawa uji ini kemudian diekspor kepada aplikasi *molekul virtual docker* yang sudah dibuka dan sudah berisi protein uji. *Docking* kemudian dilakukan untuk senyawa 1, 2, 3 dan isoniazid pada rongga terpilih dengan *create* resolusi 0,30, ukuran populasi maksimal 50, evolusi simpleks 300, *distance factor* 1,00, energi pada fase generation 100,0 serta parameter literasi maksimal 1500 (Rosita, 2019; Nofianti & Ekowati, 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

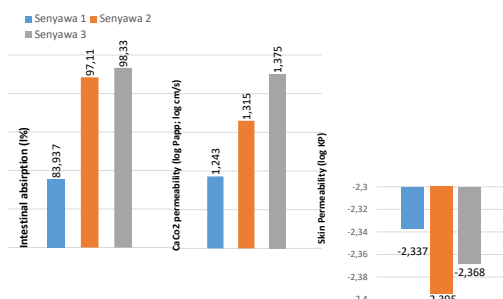
Kalkulasi profil ADMET

Hasil uji absorpsi intestinal menunjukkan bahwa senyawa 2 dan senyawa 3 ([Gambar 1](#)) memiliki persen absorpsi di atas 97% sedangkan senyawa 1 memiliki persen absorpsi 83% ([Gambar 2](#)). Proses *intestinal absorption* atau penyerapan di dalam usus akan menentukan level kadrolat di dalam darah (Dahlgren & Lennernäs, 2019), dengan demikian akan mempengaruhi efektivitasnya (Kanfer & Shargel, 2020). Sehingga parameter absorpsi menjadi pertimbangan utama obat dapat diberikan per oral. Suatu senyawa obat dikatakan memiliki absorpsi intestinal yang baik jika present absorpsinya di atas 30 (Pires *et al.*, 2015). Nilai *Caco2* permeability untuk semua senyawa uji juga di atas 0,90 menunjukkan bahwa secara *in silico* senyawa dapat menembus sel epitel kolorektal. Dengan demikian secara *in silico* ketiga senyawa uji memiliki potensi untuk diberikan secara oral.



Gambar 1. Struktur Senyawa Uji

Rute pemberian obat lain yang dipertimbangkan dalam penelitian ini yaitu rute melalui kulit. Hal ini karena salah satu permasalahan dari resistensi obat tuberkolosis adalah ketidakpatuhan pasien yang menyebabkan rendahnya kadar obat di dalam darah (Kendall *et al.*,



Gambar 2. Profil Absorpsi Senyawa Uji Dikalkulasi Menggunakan Webtool pkcsm

2015) sehingga memungkinkan terjadinya mutasi genetik pada kromosom *Mycobacterium* (David, 1970; Jang & Chung, 2020). Jika obat dapat diberikan melalui kulit dalam bentuk sediaan *patch* atau semacamnya, maka level obat di dalam darah akan dapat lebih konstan (Tekade, 2018) sehingga meminimalisir terjadinya resistensi. Program pkcsm yang digunakan di dalam penelitian ini membuat model *skin permeability* dari 211 senyawa

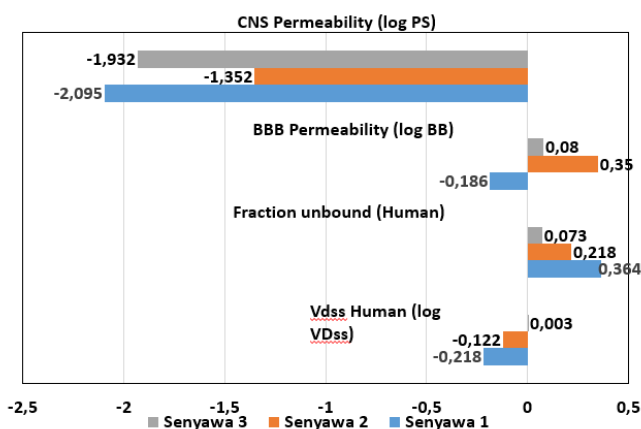
terhadap hasil uji *in vitro* (Pires *et al.*, 2015). Dalam hal ini, senyawa uji memiliki nilai *skin permeability* lebih besar daripada -2,5 yang menunjukkan bahwa senyawa dapat diberikan secara transdermal (Tekade, 2018).

Volume distribusi sangat penting dalam pengaturan dosis obat, sebab menunjukkan volume cairan yang dibutuhkan agar obat dapat terlarut secara homogen di dalam darah (Shargel *et al.*, 2012). Semakin tinggi volume distribusi menunjukkan bahwa obat banyak tersimpan di jaringan (Shargel *et al.*, 2012; Pires *et al.*, 2015; Kanfer & Shargel, 2020). Volume distribusi dikatakan rendah jika *pdss* kurang dari -0,15 dan dikatakan tinggi jika lebih dari 0,45. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 1 memiliki volume distribusi -0,2, menunjukkan volume distribusinya rendah. Sedangkan senyawa 2 dan senyawa 3 memiliki volume distribusi yang dianggap ideal (Pires *et al.*, 2015).

Obat dianggap lebih efektif jika dalam keadaan bebas di dalam plasma (Shargel, 2012). Dalam penelitian ini ditentukan dengan fraksi obat tidak terikat atau *unbound fraction* pada [Gambar 3](#). Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 1 memiliki *unbound fraction* yang tertinggi dibandingkan dengan senyawa yang lain. Fraksi obat tidak terikat sangat penting dalam menentukan efikasi obat, sebab umumnya obat yang tidak terikat yang dapat berinteraksi dengan reseptor (Watanabe *et al.*, 2018).

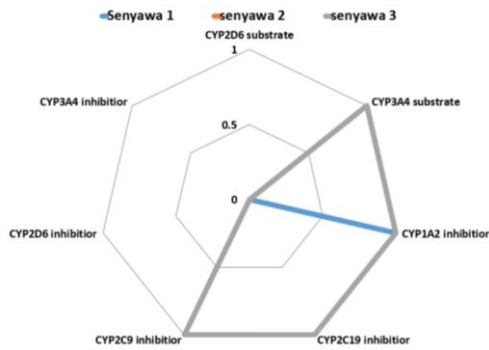
Parameter distribusi lain yang diteliti yaitu ketersediaan obat di dalam sistem saraf pusat dan juga kemampuan untuk menembus *Blood Brain Barrier* (BBB). PkcsM membangun model BBB *permeability* dari 320 senyawa terhadap profil BBB *permeability in vivo* (Pires *et al.*, 2015). Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 1 tidak dapat menembus BBB, senyawa 3 cukup dapat menembus, sedangkan senyawa 2 dapat menembus dengan sangat baik ([Gambar 3](#)). Hal ini akan berguna karena beberapa tahun terakhir ini ditemukan juga infeksi *mycobacterium* di dalam cairan otak (Begley *et al.*, 2015). Parameter lain yang diuji yaitu CNS *permeability*. Model ini dibangun dari 153 senyawa terhadap perfusi darah ke otak (Pires *et al.*, 2015). Hasilnya menunjukkan bahwa semua senyawa uji memiliki nilai CNS *permeability* yang baik karena di atas -2.

Profil metabolisme ditunjukkan oleh [Gambar 4](#), tampak jelas bahwa senyawa 2 dan senyawa 3 memiliki profil yang sama persis. Sedangkan senyawa 1, memiliki satu perbedaan yaitu pada sitokrom 1A2. Metabolisme obat akan menentukan interaksi obat yang satu terhadap

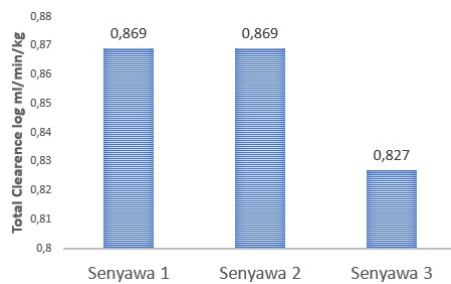


Gambar 3. Unbound Fraction

obat yang lain (Shargel *et al.*, 2012). Hasil perhitungan ekskresi menunjukkan bahwa senyawa 1 dan 2 memiliki *total clearance* 0,869 log ml/min/kg (Gambar 5). Hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa senyawa 1 dan 2 tidak



Gambar 4. Profil Metabolisme Senyawa 1, 2, dan 3. Categorical yes or no, yes = 1, no = 0



Gambar 5. Profil Metabolisme Senyawa 1, 2, dan 3. Categorical yes or no, yes = 1, no = 0

bersifat toksik, yang bermakna kedua senyawa ini tidak bersifat mutagenik. Selain itu senyawa 1 dan 2 juga diprediksi tidak bersifat hepatotoksik (Gambar 6).

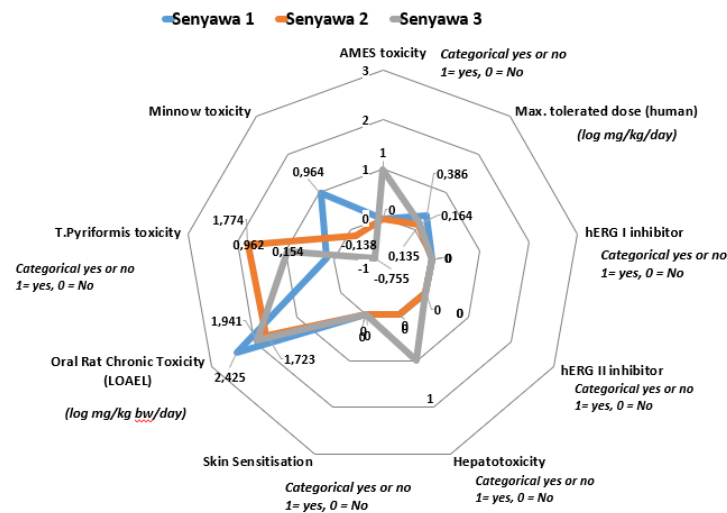
Hasil Uji Molecular Docking

Penelitian ini menggunakan reseptor dengan kode PDB ID 2IDZ yang di *download* dari protein data bank <https://www.rcsb.org/structure/2IDZ>. Reseptor ini merupakan kelompok oksireduktase yang berasal dari

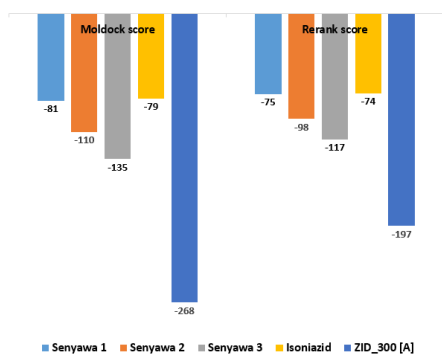
organisme *Mycobacterium tuberculosis*. Reseptor ini dipilih karena dari struktur kristal yang diperoleh memiliki resolusi 2 Å dan berasal dari *M.tuberculosis*. Reseptor ini merupakan tipe enoil-ACP-CoA yang membentuk kompleks dengan NADH-INH (Dias *et al.*, 2007). Isoniazid atau INH merupakan *pro-drug* di mana setelah diaktivasi akan menghambat produk adisi dari INH-NAD (Khan *et al.*, 2019). Berikutnya, menjadi penyedia asam mikolat yang merupakan penyusun dari dinding sel *mycobacterium* (Dias *et al.*, 2007; Khan *et al.*, 2019).

Reseptor ini terdiri dari satu untaian protein dan memiliki dua *cavity* dengan volume 396,88 (*cavity* 1) dan 76,88 (*cavity* 2). *Docking* dilakukan pada *cavity* 1 tempat di mana *native ligand* berada. *Native ligand* yaitu senyawa 4-((R)-(5-(amino(hidroksi)metanidil)-1- (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019; Rosita, 2019). ((2R,3R,4S,5R)-5-((((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-aminopurin-9-ium-7-id-9-il)-3,4-dihidroxytetrahydrofuran-2-il)metoksi)oksido)fosforil)oksi)metil)-3,4-dihidroksitetrahydrofuran-2-yl)pyridin-1-ium-3,4-diid-4(3H)-yl)(hidroksi)metil)-2,5-dihidropiridine-2,5-diida dengan kode ZID_300. Dalam sisi aktif reseptor, ligand akan berinteraksi kimia, sesuai dengan konformasinya. Interaksi kimia yang dianalisis oleh *Molegro* ini dapat berupa ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik ataupun sterik. Ikatan hidrogen terjadi antara molekul reseptor dengan ligan melalui atom hidrogen dan atom yang bersifat elektronegatif seperti O dan N, atom yang terdapat di dalam senyawa benzoksazinon. Adapun ikatan hidrofobik dapat terbentuk dari ikatan Vander Walls (Rosita, 2019) antara ligan dengan reseptor. Misalnya cincin aromatis yang juga menjadi inti dari turunan benzoksazinone. Setiap hubungan kimia antara ligan dengan reseptor membutuhkan energi tertentu sesuai dengan struktur dan posenya. Energi yang paling kecil akan memberikan konfirmasi yang paling stabil, sehingga dapat diprediksi akan menghasilkan efek biologis yang paling potensial (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019).

Pada penelitian ini selain tiga senyawa uji dilakukan juga uji terhadap isoniazid, sebab, selain sudah mengalami banyak resistensi, isoniazid merupakan obat



Gambar 6. Profil Toksisitas Senyawa 1, 2, Dan 3



Gambar 7. Grafik Nilai Rerank Score dan Moldock Score

TB yang paling banyak digunakan (Bastos *et al.*, 2014; Kendall *et al.*, 2015). Hasil uji *molecular docking* ditampilkan pada [Gambar 7](#). Menggunakan *Molegro Virtual Docker* diperoleh nilai *moldock score* dan juga *rerank score*. Dari [Gambar 7](#) tampak jelas bahwa senyawa 2 dan senyawa 3 memiliki *moldock score* dan *rerank score* yang lebih rendah dibandingkan isoniazid. Sehingga dapat diprediksi bahwa senyawa ini memiliki potensi yang lebih tinggi. Di antara ketiga senyawa uji, senyawa 3 diperkirakan memiliki aktivitas yang paling tinggi sebab memiliki *rerank score* dan *moldock score* yang paling rendah. Hal ini dapat disebabkan karena senyawa 3 memiliki interaksi kimia yang paling banyak dibandingkan dengan senyawa uji yang lain. Jenis interaksi ini ditunjukkan oleh peta ligan pada [Gambar 8](#), yang menunjukkan adanya ikatan hidrogen dari senyawa 3 terhadap residu nomor 325, 345, dan 393. Adapun ikatan hidrofobik tampak lebih banyak dibandingkan dengan ikatan hidrogen, yang diperoleh dari cincin aromatis pada inti benzoxazinone dan juga ikatan hidrofobik dari inti aromatis pada cincin benzoxazinone dan juga substituen pada atom karbon nomor 2. Untuk ikatan hidrofobik pada inti benzoxazinone terjadi pada residu asp 148, phe 149, dan ala 191, baik pada senyawa 1, 2 dan 3. Sedangkan untuk substituen 2-fenil pada senyawa 2, memberikan 1 tambahan ikatan hidrofobik ya itu thr 196. Substituen 2-[2-(4-metoksifenil)vinil] pada senyawa 3 memberikan tambahan ikatan yang jauh lebih banyak yaitu ile 16 dan ile 21, ser 20, serta thr 196. Dengan demikian atom karbon nomor 2 dari cincin benzoxazinone menjadikan tempat yang menarik untuk dilakukan modifikasi struktur guna meningkatkan

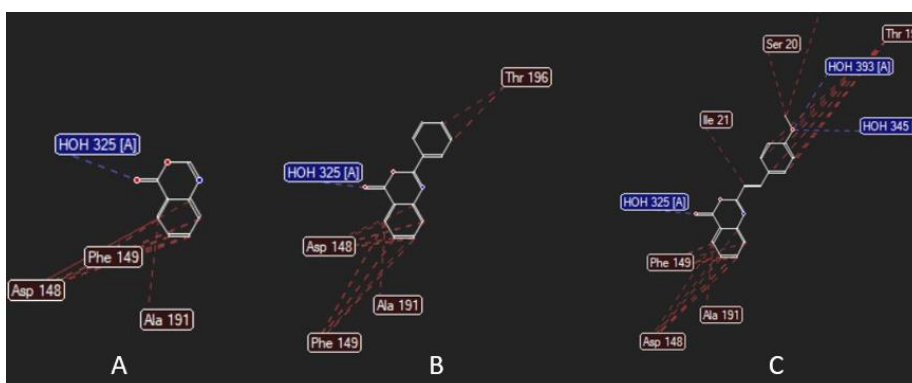
aktivitasnya sebagai anti tuberkulosis melalui ikatan dengan enzim enoil ACP-CoA.

KESIMPULAN

Berdasarkan kalkulasi pkcsm, senyawa 1,2,3 diprediksi memiliki profil absorpsi yang baik dan *skin permeability* yang baik sehingga dapat diberikan secara per oral maupun transdermal. Senyawa uji juga diketahui mampu menembus BBB sehingga dapat digunakan untuk menangani mikobakteria. Secara *in silico* senyawa 2 dan 3 diperkirakan memiliki potensi aktivitas anti tuberkulosis yang lebih baik dibandingkan dengan isoniazid yang saat ini banyak digunakan melalui ikatan dengan reseptor enoil ACP-CoA. Atom karbon nomor 2 dari cincin benzoxazinone menjadi titik modifikasi yang potensial untuk rancang struktur obat guna menghasilkan aktivitas yang lebih kuat.

DAFTAR PUSTAKA

- Bastos, M. L., Hussain, H., Weyer, K., Garcia-Garcia, L., Leimane, V., Leung, C. C. *et al.* (2014) 'Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: An individual patient data meta-analysis', *Clinical Infectious Diseases*, 59(10). doi: 10.1093/cid/ciu619.
- Begley, C., Amaraneni, A. and Lutwick, L. (2015) 'Mycobacterium avium-intracellulare brain abscesses in an HIV-infected patient', *IDCases*, 2(1). doi: 10.1016/j.idcr.2014.11.002.
- Bitencourt-Ferreira, G. and de Azevedo, W. F. (2019) 'Molegro virtual docker for docking', in *Methods in Molecular Biology*. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_10.
- Dahlgren, D. and Lennernäs, H. (2019) 'Intestinal permeability and drug absorption: predictive experimental, computational and in vivo approaches', *Pharmaceutics*, 11(8), pp. 411–420. doi: 10.3390/pharmaceutics11080411.



Gambar 8. Peta Interaksi Ligand terhadap Reseptor dalam Cavity 1. A = Senyawa 1, B = Senyawa 2, C = Senyawa 3. Warna Biru menunjukkan Ikatan Hidrogen, Warna Merah menunjukkan Ikatan Hidrofobik

- David, H. L. (1970) 'Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*.'; *Applied microbiology*, 20(5). doi: 10.1128/aem.20.5.810-814.1970.
- Dias, M. V. B., Vasconcelos, I. B., Prado, A.M.X., Fadel, V., Basso, L. A., de Azevedo, W. F., *et al.* (2007) 'Crystallographic studies on the binding of isonicotinyl-NAD adduct to wild-type and isoniazid resistant 2-trans-enoyl-ACP (CoA) reductase from *Mycobacterium tuberculosis*', *Journal of Structural Biology*, 159(3), pp. 369–380. doi: 10.1016/j.jsb.2007.04.009.
- Ekowati, J., Diyah, N.W., Nofianti, K.A., Hamid, I.S., Siswandono. (2018) 'Molecular docking of ferulic acid derivatives on P2Y12 receptor and their ADMET prediction', *Journal of Mathematical and Fundamental Sciences*, 50(2). doi: 10.5614/j.math.fund.sci.2018.50.2.8.
- Jang, G. J. and Chung, J. H. (2020) 'Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis', *Yeungnam Univ J Med*, 37(4), pp. 277–285. doi: 10.12701/yujm.2020.00626.
- Kanfer, I. and Shargel, L. (2020) 'Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (The Orange Book)', in *Generic Drug Product Development*. doi: 10.3109/9781420020014-4.
- Kendall, E. A., Fofana, M. O. and Dowdy, D. W. (2015) 'Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: A transmission modelling analysis', *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(12), pp. 963–972. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00458-0.
- Khan, S. R., Manialawy, Y. and Siraki, A. G. (2019) 'Isoniazid and host immune system interactions: A proposal for a novel comprehensive mode of action', *British Journal of Pharmacology*, 176(24). doi: 10.1111/bph.14867.
- Kim, S. J. (2005) 'Drug-susceptibility testing in tuberculosis: Methods and reliability of results', *European Respiratory Journal*, 25(3). doi: 10.1183/09031936.05.00111304.
- Krátký, M., Vinová, J., Novotná, E., Mandíková, J., Wsól, V., Trejtnar, F., *et al.* (2012) 'Salicylanilide derivatives block *Mycobacterium tuberculosis* through inhibition of isocitrate lyase and methionine aminopeptidase', *Tuberculosis*, 92(5), pp. 434–439. doi: 10.1016/j.tube.2012.06.001.
- Li, X., Liu, N., Zhang, H., Knudson, E., Slayden, R.A. Tonge, P. J. *et al.* (2010) 'Synthesis and SAR studies of 1,4-benzoxazine MenB inhibitors: Novel antibacterial agents against *Mycobacterium tuberculosis*', *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(21), pp. 6306–6309. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.08.076.
- Mohajan, H. K. (2015) 'Tuberculosis is a Fatal Disease among Some Developing Countries of the World', *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, 3(1), pp. 18–31.
- Mpagama, S. G., Ezekiel, M. J., Mbelele, P. M., Chongolo, A.M., Kibiki, G. S., de Guex, K.P., *et al.* (2020) 'Gridlock from diagnosis to treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in Tanzania: patients' perspectives from a focus group discussion', *BMC Public Health*, 20(1). doi: 10.1186/s12889-020-09774-3.
- Mulyawan, I. K. (2023) *Ayo Bersama Akhiri TBC, Indonesia Bisa, Dinas Kesehatan NTB*. Available at: <https://dinkes.ntbprov.go.id/artikel/ayobersama-akhiri-tbc-indonesia-bisa/> (Accessed: 28 February 2024).
- Nofianti, K. A. and Ekowati, J. (2020) 'O-Hydroxycinnamic derivatives as prospective anti-platelet candidates: In silico pharmacokinetic screening and evaluation of their binding sites on COX-1 and P2Y12 receptors', *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(6). doi: 10.1515/jbcpp-2019-0327.
- Nofianti, K. A., Ekowati, J. and Astika, I. G. N. (2009) 'Pengaruh lama pemanasan pada sintesis 2-[2-(4-metoksi-fenil)-vinil]-benzo[1.3]oxazin-4-on', *Majalah Farmasi Airlangga*, 7(2), pp. 25–30. Available at: [https://journal.unair.ac.id/MFA@pengaruh-lama-pemanasan-pada-sintesis-2-\[2-\(4-metoksi-fenil\)-vinil\]-benzo\[1.3\]oxazin-4-on-article-3658-media-13-category-15.html](https://journal.unair.ac.id/MFA@pengaruh-lama-pemanasan-pada-sintesis-2-[2-(4-metoksi-fenil)-vinil]-benzo[1.3]oxazin-4-on-article-3658-media-13-category-15.html).
- Oga-Omenka, C., Tseja-Akinrin, A., Sen, P., Mac-Seing, M., Agbaje, A., Menzies, D., Zarowsky, C. *et al.* (2020) 'Factors influencing diagnosis and treatment initiation for multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis in six sub-Saharan African countries: A mixed-methods systematic review', *BMJ Global Health*, 5(7). doi: 10.1136/bmjgh-2019-002280.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L. and Ascher, D. B. (2015) 'pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures', *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), pp. 4066–4072. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- Rosita, A. P. (2019) 'Molekular Docking Dengan Metode Molegro Virtual Docker Turunan Kalkon Sebagai Antimikroba', *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 9(1), pp. 39–47.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. and Yu, A. B. C. (2012) *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6e.

- Tekade, R. K. (2018) *Basic fundamentals of drug delivery, Basic Fundamentals of Drug Delivery*. doi: 10.1016/C2018-0-03215-6.
- Vilchèze, C., Morbidoni, H.R., Weisbrod, T.R., Iwamoto, H., Kuo, M., Sacchetti, J.C. *et al.* (2000) 'Inactivation of the inhA-encoded fatty acid synthase II (FASII) enoyl-acyl carrier protein reductase induces accumulation of the FASII end products and cell lysis of *Mycobacterium smegmatis*', *Journal of Bacteriology*, 182(14), pp. 4059–67. doi: 10.1128/JB.182.14.4059-4067.2000.
- Watanabe, R., Esaki, T., Kawashima, H., Natsume-Kitatani, Y., Nagao, C., Ohashi, R. *et al.* (2018) 'Predicting Fraction Unbound in Human Plasma from Chemical Structure: Improved Accuracy in the Low Value Ranges', *Molecular Pharmaceutics*, 15(11), pp. 5302–5311. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00785.
- WHO (2019) *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; Geneva.
- Zampieri, D., Mamolo, M.G., Filingeri, J., Fortuna, S., De Logu, A., Sanna, A., Zanon, D. *et al.* (2019) 'Design, synthesis and antimycobacterial activity of benzoxazinone derivatives and open-ring analogues: Preliminary data and computational analysis', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(17), pp. 2468–2474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.07.025>.