

Studi Docking Turunan Ethionamide Terhadap Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH] Sebagai Kandidat Obat Anti Tuberkulosis

Docking Study of Ethionamide Derivatives Against Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH] as Anti-Tuberculosis Drug Candidate

Sri Subhawa Nur^{1,2*}, Widya Marwatu Sa'adah², Zilda Amani Zakiyah², Ruswanto Ruswanto³

Program Studi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada, Jl. Clolohan No. 36 Tasikmalaya, Jawa Barat 46115, Indonesia

*Corresponding author email: srisubhawanur@gmail.com

Received 6-11-2019 Accepted 25-11-2019 Available online 30-12-2019

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Hingga pada saat ini, tuberkulosis masih menjadi penyakit infeksi menular yang paling berbahaya di dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa sebanyak 1,5 juta orang meninggal karena TB (1.1 juta HIV negatif dan 0.4 juta HIV positif) dengan rincian 89.000 laki-laki, 480.000 wanita dan 140.000 anak-anak. Penyakit infeksi seperti TB diatasi dengan penggunaan antibiotik. Yaitu Rifampisin (RIF), Isoniazid (INH), etambutol (EMB), streptomisin dan pirazinamid (PZA) telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai anti-TB. Namun, banyak penderita resistensi terhadap obat lini pertama ini. Sejak tahun 1980-an, kasus tuberkulosis di seluruh dunia mengalami peningkatan karena kemunculan MDR-TB (*Multi Drug Resisten Tuberculosis*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi antara Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH] dan senyawa turunan ethionamide dalam menghasilkan binding affinity serta sifat hidrofobiknya terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan hasil dari serangkaian yang telah dilakukan maka dapat ditarik kesimpulan bahwa ADMET (absorbs, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas) senyawa uji dan ligan baik, keduanya memenuhi persyaratan. Binding energi senyawa ligan alami EAD menghasilkan RMSD >2 yaitu 3.26 angstrom, dan pada senyawa uji menghasilkan nilai RMSD terkecil sebesar 34.30 di run 9 sebesar -5.53. Nilai RMSD >2 inilah yang mungkin menyebabkan hasil prediksi interaksi etionamid bersifat hidrofobik sehingga kemungkinan akan sulit menembus *lipid bayer*.

Kata kunci: *Tuberkulosis, docking, Ethionamide*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Until now, tuberculosis is still the most dangerous infectious disease in the world. The World Health Organization (WHO) reports that 1.5 million people died of TB (1.1 million HIV negative and 0.4 million HIV positive) with details of 89,000 men, 480,000 women and 140,000 children. Infectious diseases such as TB are treated with antibiotics. Namely Rifampicin (RIF), Isoniazid (INH), ethambutol (EMB), streptomycin and pyrazinamide (PZA) have been used for many years as anti-TB. However, many sufferers are resistant to these first-line drugs. Since the 1980s, tuberculosis cases worldwide have increased due to the emergence of MDR-TB (Multi Drug Resistant Tuberculosis). This study aims to determine the interaction between Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH] and ethionamide derivatives in producing binding affinity and hydrophobic properties against *Mycobacterium tuberculosis*. Based on the results of the series that have been carried out, it can be concluded that ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity) of the test compound and the ligand both met the requirements. the test compound produced the smallest RMSD value of 34.30 in run 9 of -5.53. This RMSD value >2 might cause the predicted results of the ethionamide interaction to be hydrophobic so that it may be difficult to penetrate Bayer lipids.

Keywords: Tuberculosis, docking, Ethionamide

PENDAHULUAN

Indonesia adalah salah satu negara tropis. Sepanjang sejarah, wilayah tropis lebih mudah terjangkit penyakit menular dibandingkan dengan wilayah beriklim sedang. Penyebab utamanya adalah faktor lingkungan dimana wilayah tropis memiliki kelembaban cukup tinggi dan pertumbuhan biologis sebagai pendukung keanekaragaman hayati yang tinggi termasuk patogen, vektor, dan hospes. Hal ini diperparah oleh faktor kesadaran masyarakat dan pengendalian penyakit menular atau penyakit tropis yang kurang optimal (Skolnik dan Ambareen, 2010). Salah satu contoh penyakit tropis yaitu tuberculosis (WHO, 2015).

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Hingga pada saat ini, tuberkulosis masih menjadi penyakit infeksi menular yang paling berbahaya di dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa sebanyak 1,5 juta orang meninggal karena TB (1.1 juta HIV negatif dan 0.4 juta HIV positif) dengan rincian 89.000 laki-laki, 480.000 wanita dan 140.000 anak-anak. Pada tahun 2014, kasus TB diperkirakan terjadi pada 9,6 juta orang dan 12% diantaranya adalah HIV-positif. Berdasarkan *Global Tuberculosis Report* 2015 yang dirilis oleh WHO, sebanyak 58% kasus TB baru terjadi di Asia Tenggara dan wilayah *Western Pacific* pada tahun 2014. India, Indonesia dan Tiongkok menjadi negara dengan jumlah

kasus TB terbanyak di dunia, masing-masing 23%, 10% dan 10% dari total kejadian di seluruh dunia. Indonesia menempati peringkat kedua bersama Tiongkok. Satu juta kasus baru pertahun diperkirakan terjadi di Indonesia (WHO, 2015).

Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus pada laki-laki adalah 1,5 kali dibandingkan pada perempuan. Berdasarkan kelompok umur pada tahun 2015, terdapat 18,65% penderita berumur 25-34 tahun, 17,33% penderita berumur 45-54 tahun, dan 17,18% penderita berumur 35-44 tahun. Gambar 1 menunjukkan proporsi kasus tuberkulosis menurut kelompok umur.

Penyakit infeksi seperti TB diatasi dengan penggunaan antibiotik. Yaitu Rifampisin (RIF), Isoniazid (INH), etambutol (EMB), streptomisin dan pirazinamid (PZA) telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai anti-TB. Namun, banyak penderita resistensi terhadap obat lini pertama ini. Sejak tahun 1980-an, kasus tuberkulosis di seluruh dunia mengalami peningkatan karena kemunculan MDR-TB (*Multi Drug Resisten Tuberculosis*) (Chan dkk, 2002).

Bakteri penyebab MDR-TB adalah strain *M. tuberculosis* yang resisten terhadap obat anti-TB *first-line* seperti isoniazid dan rifampisin. MDR-TB mendorong penggunaan obat lini kedua yang lebih toksik seperti etionamid, sikloserin, kanamisin dan kapreomisin (Tripathi dkk., 2005). Namun *extensively drug-resisten tuberculosis* (XDR-TB) menyebabkan bakteri TB resisten terhadap obat lini kedua (WHO, 2010).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu berupa perangkat keras dan lunak komputer. Perangkat tersebut berupa Laptop axioo mybook11G dengan spesifikasi Intel® N4020, 4GB RAM.

Bahan

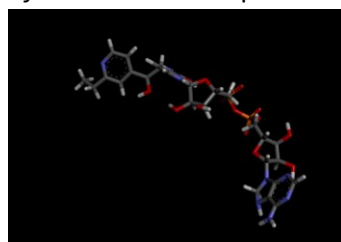
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu organisme *Mycobacterium tuberculosis*. Target reseptor/protein yaitu Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH].

Study docking

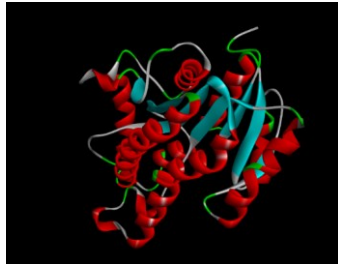
Studi *docking* senyawa Turunan ethionamid terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dilakukan dengan beberapa tahap.

Preparasi Ligan (Senyawa Turunan Ethionamide)

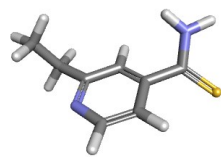
Pengunduhan reseptor dari Protein Data Bank dengan format .pdb (PDB ID : 4RJ3). Pengunduhan molekul ligan dari PubChem dengan format .pdb. Ligan digambar dengan menggunakan *software marvin sketch 5.2* kemudian dilakukan optimasi geometri dan protonasi pada pH 7,4. Selanjutnya disimpan dengan format .mrv. Setelah itu dilakukan *Conformational search* dan *save as file* dalam bentuk pdb dan mol2.



Gambar 1. Ligan Alami



Gambar 2. Protein



Gambar 3. Struktur Ethionamide

Docking senyawa uji

Reseptor tuberkulosis di download dari Protein Data Bank (PDB). Docking dilakukan dengan menggunakan software ArgusLab. Hasil docking kemudian dipilih hasil yang memiliki nilai *binding affinity* yang rendah dan disimpan dengan format pdb.

Farmakokinetik/ADMET

Parameter untuk memprediksi farmakokinetik/ADMET yaitu dengan PKCSM ada absorption diantaranya CaCO-2 nilainya harus > 0,9, Intestinal absorption tergolong bagus jika nilainya > 30%. Distribution dibaca dari BBB Permeability jika nilai <-1 maka distribution nya kurang baik.

Drug scan/lipinski's rule of five

Salah satu skrining yang biasa dipakai untuk menskrining molekul obat

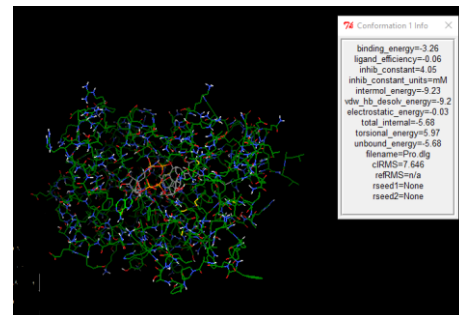
yaitu lipinski's rule of five. Syarat dari yaitu lipinski's rule of five yaitu BM <500, Log p <5, Donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hidrogen <10, Refractivity molar diantara 40-130. File senyawa harus dalam bentuk pdb dan pH 7.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Binding Affinity/Energi dan Nilai RMSD

Arguslab merupakan program untuk memprediksi interaksi antara ligan dengan protein.

Hasil Validasi Docking Ligan Alami EAD



Gambar 5. Ikatan hasil validasi docking ligan alami.

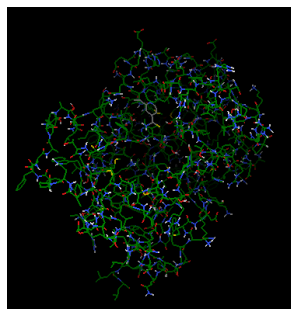
Clus	Lowest	Run	Mean	Num	Histogram
-ter	Binding		Binding	in	
Rank	Energy		Energy	Clus	5 10 15 20 25 30 35
1	-8.31	8	-8.31	1	#
2	-6.90	5	-6.90	1	#
3	-6.59	10	-6.59	1	#
4	-6.37	2	-6.37	1	#
5	-5.52	7	-5.52	1	#
6	-5.29	3	-5.29	1	#
7	-4.79	4	-4.79	1	#
8	-4.11	6	-4.11	1	#
9	-3.70	9	-3.70	1	#
10	-3.26	1	-3.26	1	#

RMSD TABLE

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	8	-8.31	0.00	3.26	RANKING
2	1	5	-6.90	0.00	5.08	RANKING
3	1	10	-6.59	0.00	4.34	RANKING
4	1	2	-6.37	0.00	5.34	RANKING
5	1	7	-5.52	0.00	4.38	RANKING
6	1	3	-5.29	0.00	3.94	RANKING
7	1	4	-4.79	0.00	3.96	RANKING
8	1	6	-4.11	0.00	4.96	RANKING
9	1	9	-3.70	0.00	4.95	RANKING
10	1	1	-3.26	0.00	5.10	RANKING

Gambar 6. Hasil validasi diatas menunjukkan ligan alami EAD dengan binding energi -8.31 menghasilkan RMSD >2 yaitu sebesar 3.26 angstrom terendah pada running ke- 8.

Hasil Validasi Docking Senyawa Ethionamide



Gambar 7. Ikatan hasil validasi docking senyawa Ethionamide

CLUSTERING HISTOGRAM

Clus-ter Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Clus	Histogram
1	-5.73	6	-5.73	1	#
2	-5.53	9	-5.53	1	#
3	-5.47	2	-5.39	8	#####

Number of multi-member conformational clusters found = 1, out of 10 runs.

RMSD TABLE

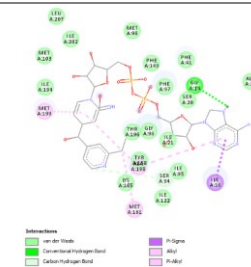
Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	6	-5.73	0.00	34.38	RANKING
2	1	9	-5.53	0.00	34.30	RANKING
3	1	2	-5.47	0.00	43.65	RANKING
3	2	8	-5.46	0.90	43.79	RANKING
3	3	3	-5.43	0.92	43.76	RANKING
3	4	10	-5.41	1.82	43.67	RANKING
3	5	1	-5.37	1.83	43.62	RANKING
3	6	5	-5.33	1.89	43.67	RANKING
3	7	4	-5.32	1.11	43.79	RANKING
3	8	7	-5.30	1.28	43.71	RANKING

Gambar 8. Binding affinity hasil validasi docking senyawa Ethionamide

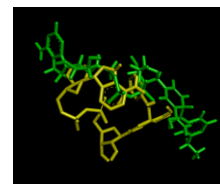
Perlakuan validasi docking pada senyawa uji dilakukan sebanyak 10 kali running untuk menghasilkan docking dengan skor terendah. Hasil validasi menunjukkan bahwa ethionamide

menghasilkan nilai RMSD terkecil sebesar 34,30 di run 9 dengan binding energi sebesar -5.53.

2. Visualisasi

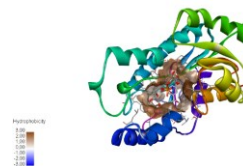


Interaksi reseptor dengan ligan



Gambar 9

Prediksi hasil interaksi reseptor dengan ligan



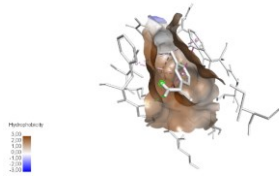
Gambar 10

Interaksi ethionamide dengan protein



Gambar 11

Prediksi
hasil
interaksi
ethionamide
dengan
protein



Gambar 12

Tabel 6. Hasil docking senyawa uji (Ethionamide) berinteraksi dengan protein NADH.

Dari gambar diatas dapat dilihat bahwa suatu senyawa yang berinteraksi dengan reseptor, di prediksi menghasilkan residu asam amino. Residu asam amino yang paling banyak berikatan dengan suatu reseptor diprediksi menghasilkan interaksi paling baik, residu yang membuat kontak dengan ligan. Target reseptor dari senyawa uji ethionamide yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, ethionamide memiliki aktivitas terhadap *M. tuberculosis*. Obat ini akan membentuk adduct dengan NAD sehingga terjadi penghambatan enzim Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH].

Hasil dari prediksi interaksi ethionamide dengan protein menghasilkan senyawa bersifat hidrofobik, akan tetapi untuk obat yang diabsorpsi melalui oral harus memiliki transport yang efisien. Artinya obat tidak boleh memiliki sifat hidrofobik terlalu tinggi obat tidak dapat menembus *lipid bayer*. Semakin lama obat tidak keluar dari *lipid bayer* akan menyebabkan toksisitas dalam tubuh. Penggunaan ethionamide ini perlu dikombinasikan dengan obat lain untuk mencegah adanya toksisitas dalam tubuh.

3. Uji ADMET (Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas) Ethionamide

Pertama dilakukan uji ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekresi, dan toksisitas) pada senyawa uji yaitu ethionamide. Server yang digunakan untuk memprediksi farmakokinetik/ADMET dengan menggunakan pkCSM, uji ini dilakukan untuk memprediksi farmakokinetik dari senyawa uji yang sudah di design. dari lima kriteria tersebut yang mempengaruhi kinetika paparan obat sampai ke reseptor dan menimbulkan efek yang diinginkan.

a. Absorpsi

Farmakokinetik	Parameter Senyawa Uji	Hasil	Teori
Absorpsi	Water solubility	-1.118 log mol/L	
	CaCO ₃ permeability	1.488	High CaCO ₂ permeability >0.90
	Intestinal absorption	88.968	>30%

Tabel 1. Hasil Prediksi Absorpsi pkCSM

Pada tabel tersebut dapat diketahui beberapa parameter hasil dari uji absorpsi dari senyawa ethionamide, hasil dari parameter tersebut menunjukkan sifat yang dimiliki oleh senyawa uji pada proses farmakokinetik. Parameter pertama yaitu *water solubility* atau kelarutan air dari senyawa ethionamide adalah -1.118. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa ethionamide memiliki kelarutan air yang baik, kelarutan air dalam senyawa ini mencerminkan

kelarutan molekul dalam air. Suatu obat yang memiliki kelarutan air baik akan mudah diserap dalam tubuh dibandingkan dengan obat yang larut dalam lemak. Kedua yaitu parameter CaCO_2 , CaCO_2 terdiri dari sel-sel adenokarsinoma kolorektal epitel manusia, nilai permeabilitas CaCO_2 memprediksi logaritma koefisien permeabilitas semu ($\log P_{app}$: $\log \text{cm/s}$). Permeabilitas tinggi dengan nilai >0.90 dan senyawa ethionamide pada parameter ini memiliki nilai sebesar 1.488 berarti termasuk kedalam *high permeability*. Selanjutnya yaitu *intestinal absorption*, nilai absorpsi ethionamide sebesar 88.968 %. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa ethionamide mempunyai nilai absorpsi yang bagus karena sesuai dengan literatur dimana jika nilai absorpsi $< 30\%$ senyawa akan kurang atau bahkan sulit diserap dalam tubuh (Nursanti et al., 2016).

b. Distribusi

Farmakokinetik	Parameter senyawa uji	Hasil	Teori
Distribusi	BBB	-0.202	<-1
	<i>permeability</i> VDss (<i>human</i>)	-0.059	Rendah jika < -0.15 dan tinggi jika >0.45

Tabel 2. Hasil Prediksi Distribusi pkCSM

Kedua yaitu proses distribusi, proses ini akan membawa suatu senyawa ke lokasi target yang dituju melalui aliran darah. Kemudian senyawa obat akan menyebar ke otot dan organ lainnya dengan durasi yang berbeda-beda. Dapat dilihat pada tabel distribusi,

parameter yang pertama adalah BBB *permeability*, parameter ini merupakan parameter penting yang dapat membantu mengurangi efek samping dan toksisitas obat. Pada literatur menunjukkan bahwa distribusi < -1 , jadi untuk senyawa ini sudah sesuai dengan literatur. Untuk senyawa yang diberikan, $\log BB > 0,3$ dianggap siap melewati sawar darah otak. Sementara molekul dengan $\log BB < -1$ akan kurang terdistribusi ke otak. VDss merupakan volume distribusi obat yang di distribusikan dalam tubuh melalui aliran darah. VDss dianggap rendah jika <-0.15 dan tinggi jika >0.45 , berdasarkan hasil menunjukkan bahwa ethionamide memiliki volume distribusi rendah.

c. Metabolisme

Senyawa	CY P2	CY P3	CY P1	CY P2	CY P2	CY P2	CY P3
a	D6	A4	A2	C1	C9	D6	A4
	9						
Ethionamide	Ti da k	Ti da k	Ya	Tid ak	Ti da k	Ti da k	Ti da k

Tabel 3. Hasil Prediksi Metabolisme Virtual pkCSM

Penggunaan atau penemuan obat baru harus memperhatikan sistem metabolisme dalam tubuh, enzim yang bekerja akan menentukan efektifitas kerja obat.

d. Ekskresi

Farmakokinetik	Parameter Senyawa Uji	Hasil
Ekskresi	Total klirens	0.03

Tabel 4. Hasil Prediksi Ekskresi pkCSM

Total klirens obat diukur oleh konstanta Clot, total klirens menggambarkan ekskresi dalam tubuh pada ginjal. Log klirens total yang di prediksi / Clot suatu senyawa digambarkan dalam log (ml/menit/kg) (Nursanti et al., 2016).

e. Toksisitas

Farmakokinetik	Parameter senyawa Uji	Hasil
Toksisitas	Hepatotoxicity	Ya
	Skin	Ya
	sensitisation	

Tabel 5. Hasil Prediksi Toksisitas pkCSM

Berdasarkan tabel diatas ethionamide menunjukkan adanya potensi toksisitas dan sensisitas terhadap kulit. Toksisitas juga dapat dilihat dari kelarutan suatu senyawa dalam air, semakin tinggi kelarutan suatu senyawa dalam air maka akan semakin rendah toksisitasnya. Hal tersebut disebabkan karena apabila senyawa memiliki energi ikatan yang rendah maka ikatan antara reseptor dengan senyawa akan semakin lama dan kuat, sehingga senyawa tersebut akan lebih lama tinggal pada *lipid bilayer* dan akan menjadi toksik (Ruswanto, 2015).

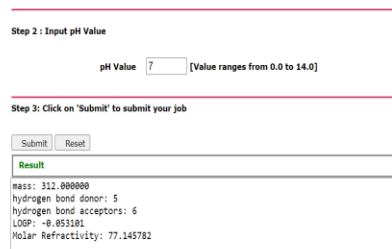
4. Drug Scan Ethionamide

Skrining pada molekul obat dengan menggunakan *Lipinski Rule of Five*, dimana terdapat 5 parameter yang harus dipenuhi oleh senyawa uji. Lima parameter yang harus dipenuhi diantaranya adalah $BM < 500$ dalton, log

$P < 5$, donor ikatan hidrogen < 5 , aseptor ikatan hidrogen < 10 , dan *refractivity molar* diantara 40-130.

Nilai berat molekul berkaitan dengan distribusi obat dengan cara menembus membran biologis melalui proeses difusi. Jika obat memiliki nilai molekul lebih dari 500 akan mengalami kesulitan untuk menembus membran biologis. Nilai log P berkaitan dengan kemampuan senyawa kimia untuk larut dalam minyak, lemak, lipid dan pelarut non polar. Nilai donor dan akseptor berhubungan dengan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat, perubahan dari sifat suatu senyawa obat akan berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa.

Refractory molar merupakan suatu nilai total polarisabilitas dari molekul obat yang sangat bergantung pada suhu, indeks bias dan tekanan. Polarisabilitas ialah kemudahan suatu molekul untuk membentuk dipol sesaat atau mengimbas suatu molekul (Ruswanto, 2015).



Gambar 4. Hasil Drug Scan Lipinski Rule of Five

Hasil dari gambar tersebut menunjukkan bahwa senyawa ethionamide sudah memenuhi 5 parameter yang telah ditentukan, jika

sesuai maka dapat diasumsikan baik digunakan untuk obat sediaan oral.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dari serangkaian yang telah dilakukan maka dapat ditarik kesimpulan bahwa ADMET (absorbs, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas) senyawa uji dan ligan baik, keduanya memenuhi persyaratan.

Binding energi senyawa ligan alami EAD menghasilkan RMSD >2 yaitu 3.26 angstrom, dan pada senyawa uji menghasilkan nilai RMSD terkecil sebesar 34.30 di run 9 sebesar -5.53. Nilai RMSD >2 inilah yang mungkin menyebabkan hasil prediksi interaksi ethionamide bersifat hidrofobik sehingga kemungkinan akan sulit menembus *lipid bayer*.

PUSTAKA

- Nursanti, O., Militer, F. F., Pertahanan, U., Indonesia, R., Docking, M., Studio, D., Inflamasi, A., Binding, T., Studio, D., Brightening, S., Ilmu, F., Universitas, K., & Bangsa, D. (2016). *Validasi Penambatan Molekul Untuk Mendapatkan*.
- Roberts, A. S., Benrimoj, S. (Charlie), Chen, T. F., Williams, K. A., & Aslani, P. (2006). Implementing cognitive services in community pharmacy: a review of facilitators used in practice change. *International Journal of Pharmacy Practice*, 14(3), 163–170. <https://doi.org/10.1211/ijpp.14.3.002>
- Pengantar, K. (2012). Anti-Tuberculosis. *Current Bioactive Compounds*, 2(1),

105–105.

<https://doi.org/10.2174/1573407210602010105>

- Ruswanto Ruswanto1*, Richa Mardianingrum2, Siswandono Siswandono3, D. K. 1, & Docking, M. (2020). *Reverse Docking, Molecular Docking, Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Anti-diabetic Candidate*. 15(2), 88–96.
- Ruswanto, R. (2015). MOLECULAR DOCKING EMPAT TURUNAN ISONICOTINOHYDRAZIDE PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1), 135–141. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>
- Wang, F., Langley, R., Gulten, G., Dover, L. G., Besra, G. S., Jacobs, W. R., & Sacchettini, J. C. (2007). Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. *Journal of Experimental Medicine*, 204(1), 73–78. <https://doi.org/10.1084/jem.20062100>
- Richa Mardianingrum, Sri Rezeki Nur Endah, Eddy Suhardiana, Ruswanto Ruswanto, S. S. (2021). Docking and molecular dynamic study of isoniazid derivatives as anti-tuberculosis drug candidate. *Chemical Data Collection*, 32, 100647. https://www.researchgate.net/publication/348908014_Docking_and_molecular_dynamic_study_of_isoniazid_derivatives_as_anti-tuberculosis_drug_candidate.

