

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BRAZILIN  
SEBAGAI ANTI TUBERKULOSIS**

**SKRIPSI**

**AREGA PRAMANA  
A191050**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2023**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BRAZILIN  
SEBAGAI ANTI TUBERKULOSIS**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**AREGA PRAMANA  
A191050**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2023**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BRAZILIN  
SEBAGAI ANTI TUBERKULOSIS**

**AREGA PRAMANA  
A191050**

**Agustus 2023**

**Disetujui Oleh :**

**Pembimbing**

**Pembimbing**

**Dr.apr.Wiwin Winingsih, M.Si.**

**Dr.apr. Adang Firmansyah, M.Si.**

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

*Skripsi ini adalah persembahkan kepada Allah SWT dengan segala rasa Syukur atas Rahmat, hidayah dan berkah-Nya yang tiada terhingga. Serta Bapak dan Ibu yang selalu memberikan kasih sayang, doa, dan dukungan tanpa henti dan keluarga besar, sahabat-sahabat terbaik terima kasih atas dukungan, dan semangat, dan untuk semua pihak yang turut membantu.*

## ABSTRAK

Berbagai senyawa alam telah dilaporkan dapat digunakan sebagai anti tuberkulosis namun demikian mekanisme aksinya belum dapat ditentukan secara jelas, salah satunya adalah dari tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.). Tanaman ini mengandung senyawa marker yaitu Brazilin yang dilaporkan memiliki potensi kandidat anti tuberkulosis. Tujuan dari penelitian ini, memberikan informasi mengenai aktivitas, potensi, dan afinitas senyawa Brazilin terhadap target pengobatan anti tuberkulosis, yaitu reseptor *Dihydropteroate Synthase*, *Dihydrofolat reduktase (DHFR)*, *Diphydrofolate reductase*, *Polyketide Synthase 13*, dan *InhA* secara in-silico menggunakan metode PLANTS 1.1. Nilai RMSD masing-masing ref\_ligand terhadap target memberikan nilai dibawah 2Å, sehingga menunjukkan bahwa metode yang dilakukan telah valid. Hasil *molecular docking* antara senyawa Brazilin dan *Dihydrofolate reductase* menunjukkan nilai skor *docking* lebih rendah dibandingkan dengan *ref-ligand* yaitu, -85,1438 untuk brazilin dan -84,5783 untuk *ref-ligand*. Hal ini menunjukkan brazilin memiliki afinitas terbaik terhadap *Dihydrofolate reductase* dan dapat dikatakan sebagai kandidat *antituberculosis*.

**Kata kunci:** Kayu secang, brazilin, anti-tuberkulosis, in-silico, PLANTS

## **ABSTRACT**

*Various natural compounds have been reported to be used as anti-tuberculosis but the mechanism of action has not been clearly determined, one of which is from the secang wood plant (Caesalpinia sappan L.). This plant contains a marker compound, Brazilin, which is reported to have a potential anti-TB candidate. The purpose of this study is to provide information on the activity, potency, and affinity of Brazilian compounds to anti-TB treatment targets, namely Dihydropteroate Synthase, Phosphorylase (PNP), Dihydrofolate reductase, Polyketide Synthase 13, and InhA receptors in-silico using the PLANTS 1.1 method. The RMSD value of each ref\_ligand against the target gives a value below 2Å, thus indicating that the method performed is valid. The results of molecular docking between brazilin compounds and dihydrofolate reductase showed lower docking score values compared to ref-ligands, -85.1438 for brazilin and -84.5783 for ref-ligands. This shows brazilin has the best affinity for Dihydrofolate reductase and can be said to be an antituberculosis candidate.*

**Keywords:** *Secang wood, brazilin, antituberculosis, in-silico, PLANTS*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim,*

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “**Studi *In Silico* Senyawa Brazilin Sebagai Anti Tuberkulosis**”.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si. dan Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. Apt. Seno Aulia Ardiansyah, M.Si., selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. serta sahabat-sahabat terdekat yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga ugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Agustus 2022

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>i</b>
<b>KUTIPAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
2.1 Studi <i>In Silico</i> .....	4
2.2 <i>Tuberculosis</i> (TB) .....	4
2.2.1 Definisi Tuberkulosis .....	4
2.2.2 Etiologi Tuberkulosis .....	5
2.2.3 Patogenesis Tuberkulosis paru .....	6
2.2.4 Obat anti TB dan mekanisme kerja .....	8
2.2.5 Lokasi anatomi tuberkulosis paru .....	8
2.2.6 Target Obat untuk Obat Anti <i>Tuberculosis</i> (TB).....	9
2.3 Senyawa Brazilin ( <i>Brazilein</i> ) .....	9
2.4 <i>Molecular Docking</i> ( <i>Docking Molekuler</i> ).....	12
2.5 Dihydropteroate Syanthase (1EYE).....	12
2.6 <i>InhA</i> (2x23) .....	13
2.7 <i>Polyketide Synthase 13</i> .....	14
2.8 <i>Dihydrofolate Reductase</i> .....	14
<b>BAB III TATA KERJA</b> .....	<b>16</b>
3.1 Alat Penelitian .....	16
3.2 Bahan Penelitian .....	17

3.3 Metode Penelitian.....	17
3.3.1 Preparasi Target .....	17
3.3.2 Preparasi Protein dan ref ligand.....	17
3.3.3 Preparasi Ligand .....	17
3.3.4 Validasi atau <i>Re-docking</i> .....	17
3.3.5 Preparasi Ligand Senyawa.....	18
3.3.6 <i>Docking</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 18
3.3.7 Visualisasi Hasil .....	18
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>19</b>
4.1. Preparasi Reseptor dan Referensi ligand ( Ref ligand) .....	<b>19</b>
4.2. Validasi metode <i>docking</i> .....	<b>20</b>
4.3 Moleculer <i>docking</i> Brazilin dan senyawa pembanding terhadap reseptor target yang diteliti .....	<b>21</b>
<b>BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....</b>	<b>30</b>
5.1 Simpulan .....	<b>30</b>
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	<b>30</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>31</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>38</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Bakteri Mycobacterium Tuberkulosis .....	6
2.2 Patogenesis Tuberkulosis .....	7
2.3 Struktur kimia Brazilin (kiri) dan brazilein (kanan) .....	11
2.4 Ringkasan pendekatan desain obat berbasis struktur klasik .....	12
4.1 Hasil gambar sebelum dan sesudah preparasi protein dan ref ligand .....	20
4.2 Konformasi ligan .....	22
4.3 Hasil visualisasi penambatan brazilin dengan reseptor target Dihidrofolat reduktase (DHFR) dengan obat Anti tuberculosi...	25

## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2. 1	Sifat fisik dan kimia brazilein .....	11
4. 1	Hasil validasi <i>docking</i> .....	20
4. 2	Hasil <i>Docking</i> Brazilin .....	23
4. 3	Interaksi asam amino 4KM2 .....	25
4. 4	Interaksi asam amino dengan reseptor 2X23 .....	27
4. 5	Interaksi asam amino dengan reseptor 1EYE.....	28
4. 6	Interaksi asam amino dengan reseptor 5V3Y.....	29

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Preparasi Protein Dan Ref Ligand Sebelum Dan Sesudah .....	38
2	Hasil Skor <i>Docking</i> Ref Ligand Dengan Hasil Penambatan Brazilin Dengan Obat Antituberculosis .....	41
3	Hasil Visualisasi Target Dan Penambatan Brazilin Dengan Senyawa Pembanding Obat Antituberculosis .....	42
4	Hasil Visualisasi Reseptor Target Dengan Obat Antituberculosis .....	44
5	Hasil Data Rmsd .....	48

## DAFTAR PUSTAKA

- Adelina, R. (2014). 'Uji Molekular *Docking* Annomuricin E dan Muripentocin pada Aktivitas Antiproliferasi'. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 12(1):32-36.
- Ahn, B. H., Kim, H. S., Song, S., Lee, I. H., Liu, J., Vassilopoulos, A., ... & Patel, M. S. (2008). 'A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(38), 14447-14452.
- Amanda Frilia. (2019). 'Determinan Kejadian TB Pada Anak Di Kota Palembang'. (Skripsi ilmiah) *Universitas Sriwijaya*.
- Anindyajati, Gina. (2017). 'Tuberkulosis (TB)'. Jakarta: *Angsa Merah*
- A. Naik Bukke, F. Nazneen Hadi, K. S. Babu, and P. C. Shankar. (2018). *In vitro* studies data on anticancer activity of *Caesalpinia sappan* L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines. *Data in Brief*, vol. 19, pp. 868–877.
- A. Widigdyo, E. Widodo, and I. H. Djunaidi. (2017). 'Extract of *Caesalpinia sappan* L. as Antibacterial Feed Additive on Intestinal Microflora of Laying Quail'. *The Journal of Experimental Life Sciences*, vol. 7, no. 1, pp. 7–10.
- Balawala, G. (2012). 'Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Terhadap *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, Dan *Klebsiella pneumonia* ATCC 10031.
- Batubara, I., Mitsunaga, T. & Ohashi, H. (2010). 'Brazilin from *Caesalpinia sappan* Wood as an Antiacne Agent', *J. Wood. Sci.*, 56, 77-81.
- Benfenati, E. (2012)., Guidance and applications on QSAR and REACH. *E book Theory*
- Bortoluzzi, A., & Muskett, F. W. (2013). 'Mycobacterium Tuberculosis RNA Polymerase-binding Protein A (RbpA) and its Interaction with Sigma Factors'. *Journal of Biological Chemistry*.
- BPOM. (2012). 'Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan'. *Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik dan PKRT*.
- Cavalcante SC, et al. (2010). 'Community-Randomized Trial of Enhanced DOTS for Tuberculosis Control in Rio de Janeiro', Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14(2), 203–209.
- Daffé, M., & Draper, P. (1997). 'The Envelope Layers Of Mycobacteria With Reference To Their Pathogenicity'. *In Advances In Microbial Physiology* (Vol. 39, pp. 131–203). [https://doi.org/10.1016/S0065-2911\(08\)60016-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2911(08)60016-8)
- Danusantoso H. (2013). 'Buku Saku Ilmu Penyakit Paru', Ed 2. Jakarta: *Penerbit Buku Kedokteran EGC*.
- Darmanto, D. (2014). 'Respirology'. Edisi 2. Jakarta: *Penerbit Buku Kedokteran Departemen Kesehatan RI*.
- Departemen Kesehatan RI. (2014). 'Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5'. Jakarta: *Depkes RI*, p441-448.

- De Ruyck, J., Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). 'Molecular docking as a popular tool in drug design, an in silico travel'. *Advances and applications in bioinformatics and chemistry: AABC*, 9, 1.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. (2011). 'Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia 2010-2014'. Jakarta: *Kementerian Kesehatan*.
- Dinadayala, P., Kaur, D., Berg, S., Amin, A. G., Vissa, V. D., Chatterjee, D., & Brennan, P. J. (2006). 'Genetic basis for the synthesis of the immunomodulatory mannose caps of lipoarabinomannan in *Mycobacterium tuberculosis*'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(17), 6560-6565.
- D. R. T. Sari, G. C. Krisnamurti, and Y. Bare. (2022). 'Pemetaan bioaktivitas senyawa metabolit sekunder pada kayu secang (*Caesalpinia sappan*) secara in silico'. *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, vol. 7, no. 1, pp. 21–28.
- Endriyatno, N. C., & Walid, M. (2022). 'Studi In Silico Kandungan Senyawa Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) Terhadap Protein Dihydrofolate Reductase Pada *Mycobacterium tuberculosis*'. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(1), 87-98.
- Endriyatno, N. C. (2022). 'Molecular Docking of Betel Leaf (*Piper betle* L.) on Protein Dihydrofolate reductase of *Mycobacterium tuberculosis*'. *Science and Community Pharmacy Journal*, 1(1), 1-10.
- Evelin, Veronike (2018). 'Korelasi Stres Oksidatif, Kadar Sirtuin 1 Serum Dan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Pada Usia Lanjut'. *Masters thesis, Universitas Andalas*.
- Fang, E. F., Hou, Y., Palikaras, K., Adriaanse, B. A., Kerr, J. S., Yang, B., & Tavernarakis, N. (2016). 'Mitophagy inhibits amyloid- $\beta$  and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease'. *Nature neuroscience*, 22(3), 401-412
- Firdasari, D. (2021). 'Studi In Silico Aktivitas Senyawa Turunan Zerumbon Hasil Substitusi Ekso-Metilen Sebagai Kandidat Antimalaria' (*Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar*).
- Gertz, M., Nguyen, G. T., Fischer, F., Suenkel, B., Schlicker, C., Fränzel, B., ... & Steegborn, C. (2012). 'A molecular mechanism for direct sirtuin activation by resveratrol'. *PLoS One*, 7(11), e49761
- Hariana, A. (2006). 'Tumbuhan obat dan khasiatnya'. Penebar Swadaya : Jakarta
- Heaslet, H., Rosenbaum, G., Hendrickson, W. A., & Hellinga, H. W. (2010). 'Crystal structure of dihydrofolate reductase from *Staphylococcus aureus* in complex with dihydrofolate'. *Protein science*, 19(1), 192-197.
- Hirschev, M. D., Shimazu, T., Goetzman, E., Jing, E., Schwer, B., Lombard, D. B., ... & Verdin, E. (2010). 'SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation'. *Nature*, 464(7285), 121-125.

- Holimesti, R. (2009). 'Studi Pemanfaatan Pigmen Brazilein Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) sebagai Pewarna Alami serta Stabilitasnya pada Model Pangan'. *Jurnal Pendidikan dan Keluarga UNP*. 2: 11-21
- Indriani, H. (2003). 'Stabilitas Pigmen Alami Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Page 3. 38 dalam Model Minuman Ringan'. Skripsi. *Institut Pertanian Bogor*.
- Irwan, I., Hajrah, H., & Sastyarina, Y. (2021, April). 'Simulasi *Docking* Senyawa Napthoquinones Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*: *Docking* Simulation of Umbi Bawang Tiwai Napthoquinones Compound (*Eleutherine americana* Merr.) against *Mycobacterium tuberculosis* bacteria'. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 13, pp. 92-98).
- Josephine Widya Wijaya. (2013). Archive for the 'Respirasi' Category : Standar Internasional Asuhan Tuberkulosis, Edisi 3. <https://josephinewidya.wordpress.com/category/buku-catatan-medis/respirasi/> (diakses pada tanggal 10 Januari 2023).
- Kartasapoetra, G. (2004). 'Budidaya Tanaman Berkhasiat Obat'. Jakarta: *Rineka Cipta*.
- Kavitha, P., Chandrasekaran, R., & Kim, H. (2021). 'Investigating the inhibition mechanism of human dihydrofolate reductase with new anticancer drug tafinlar by molecular dynamics simulations'. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(4), 1331-1342.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2015). 'TB Indonesia'. Retrieved from <http://www.tbindonesia.or.id/epidemiologi-tb-indonesia/> (diakses pada tanggal 10 Januari 2023).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). 'Tuberkulosis'. Retrieved from [www.kemendes.go.id](http://www.kemendes.go.id) (diakses pada tanggal 10 Januari 2023).
- Kim, H. S., Patel, K., Muldoon-Jacobs, K., Bisht, K. S., Aykin-Burns, N., Pennington, J. D., ... & Spitz, D. R. (2010). 'SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress'. *Cancer cell*, 17(1), 41-52
- Krieger, E., *et al.* (2009). 'Improving physical realism, stereochemistry, and side-chain accuracy in homology modeling: Four approaches that performed well in CASP8'. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 77(S9), 114-122.
- Kumara, W. A. T., *et al.* (2019). 'In silico study of brazilin as an inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* InhA'. *Medicinal Chemistry Research*, 28(2), 152-160
- Li, X., Sun, Y., Fan, L., Yang, X., Zhang, Y., Xu, X., ... & Wang, Y. (2021). 'Polymorphisms in the DHFR gene are associated with breast cancer risk in a Chinese Han population'. *Cancer Investigation*, 39(2), 178-186.



- Lim MY, Jeon JH, Jeong EY, Lee CH, and Lee HS. (2005). 'Antimicrobial Activity Of 5-Hydroxy-1,4-Naphtoquinone Isolated From *Caesalpinia sappan* Toward Intestinal Bacteria'. *Food Chem* 100:1254-1258
- Lin, Y. C., *et al.* (2016). 'Antimicrobial activity of brazilin from *Caesalpinia sappan* Linn. against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*'. *Microbiology and Immunology*, 60(1), 10-16.
- Liu, Y., Wan, B., Guo, Q., Wei, Y., Shi, S., Ma, Y., & Zhang, X. (2019). 'Identification of potential drug targets by subtractive genome analysis of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv versus *M. tuberculosis* H37Ra. *BMC Genomics*, 20(1), 242.
- Lombard, D. B., Alt, F. W., Cheng, H. L., Bunkenborg, J., Streeper, R. S., Mostoslavsky, R., & Schwer, B. (2007). 'Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation'. *Molecular and cellular biology*, 27(24), 8807-8814.
- Mardianingrum, R., Herlina, T., & Supratman, U. (2015). 'Isolasi dan Molecular Docking Senyawa 6, 7-Dihidro-17-Hidroksierisotrin dari Daun Dadap Belendung (*Erythrina poeppigiana*) terhadap Aktivitas Sitotoksik Antikanker Payudara MCF-7'. *Chimica et Natura Acta*, 3(3).
- Marx FM, *et al.* (2012). 'The Rate of Sputum Smear-Positive Tuberculosis after Treatment Default in a High-Burden Setting: a Retrospective Cohort Study'. *PloS One*, 7(9), 1-9.
- Masula, A. F., Puspitasari, D., SW, E. S., Ummah, K., Rokhmatin, D., Mubarrok, M. M., Hariza, A. T., Isnawati., & Purnama, E. R. (2018). 'Molekular docking Senyawa Metabolit Sekunder Lantana camara sebagai Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1'. *Jurnal Biota*, 4(2), 79-83.
- Mehl, R. A., Kinsland, C., Begley, T. P., & Osterman, A. (2018). 'The polyketide synthase enzymes of *Staphylococcus aureus*'. *Nature product reports*, 35(10), 1070-1087.
- Moon, JK., Shibamoto, T. (2009). 'Antioxidant Assays for Plant and Food Components'. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 57: 1655-. 1666
- Ningrat, A. W. S. (2022). 'Molekular docking Senyawa Brazilin Herba *Caesalpinia Sappan* Lignum Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Inha Sebagai AntiTuberkulosis'. *Inhealth: Indonesian Health Journal*, 1(1), 29-34.
- Nirmal, N. P., Mithun, S. R., Rangabhatla, G. S. V. P., Mehraj, A. (2015). 'Brazilin from *Caesalpinia sappan* Heartwood And its Pharmacological Activities: A Review'. *Asian pacific Journal Tropical Medicine*. 8(6): 421- 430
- Noori, H. R., & Spanagel, R. (2013). 'In silico pharmacology: drug design and discovery's gate to the future'. *In Silico Pharmacology*, 1(1), 1-3. <https://doi.org/10.1186/2193-9616-1-1>
- Oliveira, L. F. C., Edwards H.G. M., Veloso, E. S., and Nesbitt, M. (2002). 'Vibrational Spectroscopic Study of Brazilin and Brazilin, The Main

- Constituents of Brazilwood From Brazil'. *Vibrational Spectroscopy*. 28 (1): 243 – 249
- Pan, C., Qiu, W., Hu, X., Zhang, Y., Wu, X., & Feng, G. (2020). 'Structural basis for inhibition of human dihydrofolate reductase by pyrrolopyrimidines'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 525(4), 970-975.
- Pebriani, I. R. (2020). 'Sensitisasi Strain *Mycobacterium Tuberculosis* Multi Drug Resisten terhadap Ekstrak dan Senyawa Brazilin dari Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) serta Kemampuannya sebagai AntiTuberkulosis'. Repository.unpad.ac.id.
- Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis, 1 (2019)
- Pratiwi, N. K. A. C., Yowani, S. C., & Sajinadiyasa, I. G. K. (2016). 'Hubungan Lama Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis dengan Efek Samping pada Pasien TB MDR Rawat Jalan di RSUP Sanglah Denpasar'. *Arc.Com. Health*, 3(2), 39–48.
- Purnomo, H. (2013). 'Kimia Komputasi Untuk Farmasi dan Ilmu Terkait'. *Pustaka Belajar*.
- Puspitasari, L., Aripin, I. S. N., & Setyaningsih, E. P. (2022). 'Molecular Docking Senyawa Caboxamycin Pada *Mycobacterium tuberculosis* Polyketide Synthase 13 (Pks13)'. *Sainstech Farma: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 15(2), 65-70.
- Ratu, B. D., Bodhi, W., Budiarmo, F., Kepel, B. J., & Manampiring, A. (2021). 'Molecular Docking Senyawa Gingerol dan Zingiberol pada Tanaman Jahe sebagai Penanganan COVID-19'. *e-Biomedik*, 9(1).
- Reddy, A. S., Pati, S. P., Kumar, P. P., Pradeep, H. N., & Sastry, G. N. (2007). 'Virtual screening in drug discovery a computational perspective'. *Current Protein & Peptide Science*, 8(4), 329–351.
- Ruswanto, Mardhiaha, Mardianingrum, R & Novitriani, K. (2015). 'Sintesis Dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohidrazide Sebagai Kandidat Antituberkulosis'. *Chimica et Natura Acta* Vol. 3 No. 2. 54-61
- Ruswanto, R., Mardhiah, M., Mardianingrum, R., & Novitriani, K. (2015). 'Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohidrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis'. *Chimica et Natura Acta*, 3(2).
- Ruswanto, R. (2015). 'Molecular docking empat turunan isonicotinohidrazide pada mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA)'. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 13(1).
- Sari, D. R. T., Yusuf, H., Sifaiah, L., Camelia, N. D., & Bare, Y. (2022). 'Kajian Farmakoinformatika Senyawa Brazilin dan 3-O-Methyl Brazilin *Caesalpinia sappan* Sebagai Terapi Demam Berdarah Dengue'. *al Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*, 9(1), 19-25.

- Sari, R dan Suhartati. (2016). Secang (*Caesalpinia sappan*, L.) : Tumbuhan Herbal Kaya Antioksidan. *Info Teknis Eboni*. 13 (1): 57 – 67
- Sari, I. D., Yuniar, Y., & Syaripuddin, M. (2014). Studi Monitoring Efek Samping Obat Antituberkulosis FDC Kategori 1 di provinsi Banten dan Provinsi Jawa Barat. 24(1), 28–35.
- Shamsuzzaman, K. M., *et al.* (2018). Brazilian as an effective inhibitor for dihydrofolate reductase, a potential target for antimicrobial therapy. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 36(10), 2525-2537.
- Siregar, M. D. (2021). ‘Hubungan kondisi fisik rumah dengan kejadian tuberkulosis paru (TB PARU) diwilayah kerja puskesmas sibuhuan tahun 2021’ (*Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Sumatera Utara*).
- Siregar, I. R., Ginting, M., & Pane, H. F. (2021). ‘Gambaran Basil Tahan Asam Pada Penderita Tuberculosis Paru’. *Jurnal Ilmiah PANNMED (Pharmacist, Analyst, Nurse, Nutrition, Midwifery, Environment, Dental Hygiene)*, 16(1), 65–71. <https://doi.org/10.36911/pannmed.v16i1.985>
- Sudoyo, Aru W, dkk. (2014). ‘Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam’. Jilid I Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing.
- Sugiyanto, R. N., Putri, S. R., Damanik, F. S., Sasmita, G. M. A. (2013). ‘Aplikasi Kayu Secang (*Caesalpinia sappan*, L.) dalam Upaya Prevensi Kerusakan DNA Akibat Paparan Zat Potensial Karsinogenik Melalui MNPCE ASSAY’ *Program Studi Farmasi. Fakultas Farmasi. Universitas Gadjah Mada*.
- Sufiana dan Harlia. (2014). Uji aktivitas antioksidan dan sitotoksitas campuran ekstrak metanol kayu sepag (*Caesalpinia sappan*, L.) dan kulit kayu manis (*Cinnamomum burmanii* B.). *JKK*. 3 (2) : 50 - 55
- Ummah, K. (2013) Sintesis Dan Uji Aktivitas Senyawa Turunan Aminocalkon Dan Analognya Sebagai Inhibitor Dihidrofolat Reduktase (Dhfr) Serta Analisis *In Silico*. *Skripsi thesis*, Universitas Airlangga.
- Vilchèze, C., Jacobs Jr, W. R., & Blanchard, J. S. (2011). Rationale for inhibiting InhA, a NADH-dependent enoyl-acyl carrier protein reductase. *Microbial drug resistance*, 17(2), 161-175.
- Wahyu, S. (2020). ‘Efektifitas Pemberian Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L) Terhadap Ekspresi Gen Mrna, High Motility Group Box 1 (HMGB1), Interleukin-6 Dan Interleukin-10 Pada Mencit Balb/c Dengan Candidiasis Vulvovaginalis’ (*Doctoral dissertation, Universitas Hasanuddin*).
- Werdhani RA. (2009). ‘Patofisiologi, Diagnosis, Dan Klasifikasi Tuberkulosis Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Okupasi, Dan Keluarga’. Jakarta: *UI Press*.
- WHO. (2019). ‘Global Tuberculosis Report 2019’. *World Health Organization*. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (diakses pada tanggal 15 Maret 2023).

- Widyanto, F. C., & Triwibowo, C. (2013). 'Trend Disease'. Jakarta: *Trans Info Media*.
- Winarti, C dan Nurdjanah. (2005). 'Peluang Tanaman Rempah dan. Obat sebagai Sumber Pangan Fungsional'. *Jurnal Litbang Pertanian*. 24(5): 47-55.
- Wongsookin, K., Saowanee, R., Malee, T., Vichitr, R and John, B. B. (2008). 'Study of An Al (III) Complex With the Plant Dye Brazilein from *Caesalpinia sappan*, L'. *J. Sci. Technol.* 15(2):159-165
- World Health Organization. (2015). 'Kesehatan Lingkungan'.
- World Health Organization. (2020). 'Global *Tuberculosis* Report'. Retrieved from <http://who.int/tb/data>
- Yu, M., Dou, C., Gu, Y., & Cheng, W. (2018). Crystallization And Structure Analysis Of The Core Motif Of The Pks13 Acyltransferase Domain From *Mycobacterium Tuberculosis*. *Peer J*, 1–13.
- Zhong, X., Wu, B., pan, Y. J., and Zheng, S. (2009). 'Brazilein inhibits survivin protein and mrna expression and induces apoptosis in hepatocellular carcinoma HepG2 cells'. *Neoplasma*. 56 (5) : 87 – 92
- Zou, Y., *et al.* (2021). 'The effects and mechanisms of brazilin on the inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation'. *Frontiers in Microbiology*, 12, 726196.