

**UJI *IN SILICO* KANDUNGAN SENYAWA KIMIA MENIRAN HIJAU
(*PHYLLANTHUS NIRURI*) SEBAGAI PENGOBATAN TUBERKULOSIS SERTA
PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS**

Karya Tulis Ilmiah

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



oleh:

**Fatma Annisa Fadilah
22711114**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2026**

**IN SILICO ANALYSIS OF CHEMICAL COMPOUNDS OF GREEN MENIRAN
(*PHYLLANTHUS NIRURI*) AS TUBERCULOSIS TREATMENT BASED ON
PHARMACOKINETIC AND TOXICITY PROFILES**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Fatma Annisa Fadilah
227111114**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2026**

HALAMAN PENGESAHAN

UJI *IN SILICO* KANDUNGAN SENYAWA KIMIA MENIRAN HIJAU
(*PHYLLANTHUS NIRURI*) SEBAGAI PENGOBATAN TUBERKULOSIS SERTA
PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh:

Fatma Annisa Fadilah
22711114

Telah diseminarkan tanggal: 10 Februari 2026
dan telah disetujui oleh:

Penguji



apt. Fajar Aji Lumakso, M.Pharm.Sci.
NIK: 246131201

Pembimbing



Dr. dr. Sufi Desrini, M.Sc
NIK: 0571104006

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana



Dr. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc
NIK: 057110202

Disahkan
Dekan



Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes
NIK: 017110409

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Fatma Annisa Fadilah
NIM : 22711114
Judul KTI : UJI *IN SILICO* KANDUNGAN SENYAWA KIMIA MENIRAN HIJAU (*PHYLLANTHUS NIRURI*) SEBAGAI PENGOBATAN TUBERKULOSIS SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS
Pembimbing : Dr. dr. Sufi Desrini, M.Sc

Dengan ini menyatakan bahwa:

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 12 Februari 2026

Pembimbing



Dr. dr. Sufi Desrini, M.Sc
NIK: 0571104006

Yang Menyatakan



Fatma Annisa Fadilah
NIM: 22711114

HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Fatma Annisa Fadilah
NIM : 22711114
Judul KTI : UJI *IN SILICO* KANDUNGAN SENYAWA KIMIA MENIRAN HIJAU (*PHYLLANTHUS NIRURI*) SEBAGAI PENGOBATAN TUBERKULOSIS SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS
Pembimbing : Dr. dr. Sufi Desrini, M.Sc

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.
2. Tidak terdapat keterlibatan *Artificial Intelligence* (AI) dalam penyelesaian Karya Tulis Ilmiah.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 12 Februari 2026



Fatma Annisa Fadilah
NIM: 22711114

HALAMAN PERNYATAAN KESESUAIAN ROAD MAP PENELITIAN FK UII

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Fatma Annisa Fadilah
NIM : 22711114

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian yang saya lakukan dengan judul "Uji In Silico Kandungan Senyawa Kimia Meniran Hijau (*Phyllanthus Niruri*) Sebagai Pengobatan Tuberkulosis Serta Profil Farmakokinetik dan Toksisitas" telah **SESUAI** dengan *road map* penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan topik sebagai berikut:

No	Road Map Penelitian/Pengabdian FK UII	beri centang
1	Inovasi Bidang Kedokteran untuk Meningkatkan Kualitas Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan dengan Pendekatan Kedokteran Holistik	
	a. Pengembangan Pangan Fungsional, Obat dan kosmetik Halal	
	b. Inovasi teknologi dan metode untuk meningkatkan kualitas dan pelayanan kesehatan	
	c. Bioetik, medikolegal dan Hukum Kesehatan untuk perbaikan kualitas layanan kesehatan	
	d. Studi Neuroscience, Neurobehavior, Neuropsikiatri, dan Penyakit Metabolik Degeneratif	
	e. Perbaikan kualitas lingkungan, perilaku, sistem pendukung untuk peningkatan derajat kesehatan	
f. Inovasi berkelanjutan untuk meningkatkan kualitas sumber daya kesehatan		
2	Pengembangan Herbal Medicine dan Fitofarmaka untuk Pengembangan Kesehatan	V
3	Inovasi dalam Upaya Promotif, Preventif, Kuratif dan Rehabilitatif untuk Peningkatan Pelayanan Kesehatan Haji	
	a. Optimalisasi upaya promotif, preventif untuk mencapai kondisi istithaah kesehatan jemaah haji dan umroh	
	b. Peningkatan kualitas layanan jemaah haji di tanah suci	
c. Optimalisasi kesehatan jemaah dan lingkungannya paska haji dan umroh		

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan dengan sebenar-benarnya, bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini, maka saya bersedia diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Yogyakarta, 5 September 2025

Pembimbing

Dr. dr. Sufi Desrini, M.Sc
NIK: 0571104006

Yang Menyatakan

Fatma Annisa Fadilah
NIM: 22711114

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	v
HALAMAN PERNYATAAN KESESUAIAN ROAD MAP.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
KATA PENGANTAR.....	xi
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Keaslian Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Telaah Pustaka.....	5
2.1.1 Tuberkulosis.....	5
2.1.2 Resistensi OAT dan Klasifikasi.....	6
2.1.3 Rifampisin dan Target Molekuler <i>rpoB</i>	7
2.1.4 <i>Phyllanthus niruri</i>	8
2.1.5 Pendekatan <i>In silico</i>	12
2.2 Keterkaitan dengan ayat Al-Qur'an dan/ Hadist.....	14
2.3. Kerangka Teori.....	16
2.4. Kerangka Konsep Penelitian.....	16
BAB III. METODE PENELITIAN.....	17
3.1. Jenis dan Rancangan penelitian.....	17
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	17
3.3. Subyek Penelitian.....	17
3.4. Variabel penelitian.....	17
3.5. Definisi Operasional.....	18
3.6. Instrumen penelitian.....	20
3.7. Alur Penelitian.....	21
3.8. Analisis Data.....	25
3.9. Etika Penelitian.....	25
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
4.1 Hasil Penelitian.....	26
4.1.1. Hasil Validasi <i>Docking</i>	26
4.1.2. Hasil <i>molecular docking</i> dan visualisasi senyawa aktif daun meniran hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>) terhadap <i>rpoB</i> normal SER531.....	26
4.1.3. Hasil <i>molecular docking</i> dan visualisasi senyawa aktif daun meniran hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>) terhadap <i>rpoB</i> mutasi LEU531.....	28
4.1.4. Hasil prediksi drug-likeness senyawa aktif daun meniran hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>).....	29
4.1.5 Hasil prediksi toksisitas senyawa aktif daun meniran hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>).....	29

4.1.6. Hasil prediksi farmakokinetik senyawa aktif daun meniran hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>)	31
4.2. Pembahasan.....	32
4.2.1. Perbandingan Afinitas Ikatan <i>rpoB</i> Normal dan Mutan.....	32
4.2.2. Analisis Interaksi dan Visualisasi <i>Docking</i> Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau terhadap <i>rpoB</i>	34
4.2.3. Pembahasan Hasil Prediksi Druglikeness Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>).....	36
4.2.4. Pembahasan Hasil Farmakokinetik Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>)	37
4.2.5. Pembahasan Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau (<i>Phyllanthus niruri</i>)	39
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	42
5.1 Simpulan.....	42
5.2. Saran	43
LAMPIRAN	44
DAFTAR PUSTAKA.....	57

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	3
Tabel 2. Hasil Analisis LCMS Ekstrak Etanol 70% Phyllanthus Niruri	10
Tabel 3. Struktur Kimia Senyawa Potensial P. niruri	11
Tabel 4. Hasil docking dan visualisasi terhadap rpoB normal SER531 senyawa aktif daun meniran hijau (Phyllanthus niruri).....	27
Tabel 5. Hasil docking dan visualisasi senyawa aktif daun meniran hijau (Phyllanthus niruri) terhadap rpoB mutasi Leu531	28
Tabel 6. Hasil prediksi drug-likeness	29
Tabel 7. Hasil prediksi toksisitas	31
Tabel 8. Hasil prediksi farmakokinetik.....	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tumbuhan <i>Phyllanthus niruri</i>	9
Gambar 2. Ilustrasi <i>Molecular Docking</i>	13
Gambar 3. Kerangka Teori	16
Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian	16
Gambar 5. Alur Penelitian.....	21
Gambar 6. Hasil validasi <i>docking</i>	26

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim
Assalamu'alaikum wa rahmatullahi wa barakatuh

Alhamdulillah, puji Syukur dipanjatkan kepada Allah SWT atas berkah, Rahmat dan hidayah-Nya skripsi yang berjudul "UJI *IN SILICO* KANDUNGAN SENYAWA KIMIA MENIRAN HIJAU (*PHYLLANTHUS NIRURI*) SEBAGAI PENGOBATAN TUBERKULOSIS SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS" ini dapat disusun dan diselesaikan. Shalawat dan salam turut dihaturkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW, para sahabat serta pengikutnya hingga akhir zaman. Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Kedokteran di Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

Atas dukungan, bimbingan dan bantuannya, penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya pada:

1. Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, karunia, dan kemudahan yang diberikan kepada penulis dalam setiap proses penyusunan karya tulis ini.
2. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. dr. Kuswati, M.Sc selaku Dosen Pembimbing Akademik (DPA) penulis pada semester 1 hingga semester 6 dan Dr. dr. Linda Rosita, M.Kes, SpPk, Subsp H.K(K) selaku Dosen Pembimbing Akademik (DPA) penulis pada semester 7.
4. Dr. dr. Sufi Desrini, M.Sc dan dr. apt. Fajar Aji Lumakso, M.Pharm.Sci sebagai pembimbing dan penguji, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan saran-saran perbaikan dalam menyusun skripsi ini dari awal pembuatan hingga selesai.
5. Papa dan Mama terkasih, Papa Fadhli Tanjung dan Mama Maria Lusiana, yang selalu menjadi alasan penulis untuk terus bertahan hingga tahap ini. Doa yang tidak pernah terhenti, kasih sayang yang selalu ada, serta dukungan moral dan material yang diberikan dengan penuh kesabaran menjadi kekuatan utama dalam menyelesaikan skripsi ini. Penulis juga menyampaikan rasa syukur kepada adik tercinta, Fatma Putri Fadilah, yang dengan caranya sendiri selalu memberikan semangat, doa terbaik, dan energi positif, terutama di saat penulis mulai kehilangan motivasi.
6. Keluarga besar penulis yang senantiasa memberikan doa, perhatian, serta dukungan selama penulis menempuh pendidikan hingga tahap penyusunan skripsi ini. Dukungan yang diberikan, baik secara langsung maupun tidak langsung, menjadi sumber semangat dan motivasi bagi penulis dalam menghadapi setiap proses dan tantangan selama perkuliahan. Kehadiran serta doa dari keluarga besar turut menguatkan penulis hingga akhirnya skripsi ini dapat diselesaikan.

7. Teman-teman terdekat penulis, Hanna Alleyda Khonsa, Adinda Meisya Putri Arya, Khadijah Rahma Johan, dan Putri Maharani yang telah menemani perjalanan perkuliahan penulis sejak awal hingga saat ini. Bersama kalian, penulis melewati berbagai tahapan perkuliahan, mulai dari masa awal yang penuh penyesuaian, tugas-tugas yang datang silih berganti, hingga proses penyusunan skripsi yang memerlukan kesabaran dan ketekunan. Semangat yang kalian berikan, baik dalam suasana akademik maupun di luar perkuliahan, menjadi bagian penting yang membantu penulis bertahan dan menyelesaikan skripsi ini.
8. Sahabat penulis sejak lama, Sabrinaya, Farah Aflah dan Sayyidah yang telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis jauh sebelum masa perkuliahan dimulai. Kehadiran kalian turut memberikan semangat dan motivasi, termasuk selama proses penyusunan skripsi ini.
9. Teman tutorial penulis yang telah menemani perjalanan akademik yaitu Tutorial 5, Tutorial 11, Tutorial 6 dan Tutorial 18 atas kebersamaan, kerja sama, dan semangat belajar bersama.
10. Seluruh anggota divisi EXCO yang telah kebersamai penulis selama menjalani kegiatan organisasi. Pengalaman yang diperoleh selama proses tersebut memberikan banyak pembelajaran berharga dan menjadi bagian penting dalam perjalanan penulis selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi.
11. Terima kasih untuk teman terdekat yang selalu memberikan lelucon, terutama di saat penulis sedang merasa pusing dan lelah. Candaan-candaan sederhana namun tepat waktu tersebut kerap menjadi penyelamat di tengah kepadatan pikiran. Tanpa disadari, tawa kecil yang muncul dari lelucon tersebut mampu membuat beban yang dirasakan penulis menjadi sedikit lebih ringan.
12. Seluruh pihak terkait yang membantu jalannya penelitian, serta Bu Nur yang telah banyak membantu dalam pengurusan administrasi Karya Tulis Ilmiah penulis.
13. Seluruh dosen pengajar yang telah memberikan ilmu, bimbingan, serta inspirasi selama masa perkuliahan.
14. Seluruh anggota AVICENNA 2022 dan CMIA yang telah menjadi keluarga dan teman seperjuangan selama masa studi.
15. Semua pihak lain yang membantu proses penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun tentu diperlukan. Harapan penulis semoga skripsi ini dapat memberikan keberkahan dan manfaat kepada semua pihak.

Wassalamu'alaikum wa rahmatullahi wa barakatuh

Yogyakarta, 11 Januari 2026

Fatma Annisa Fadilah
22711114

UJI *IN SILICO* KANDUNGAN SENYAWA KIMIA MENIRAN HIJAU (*PHYLLANTHUS NIRURI*) SEBAGAI PENGOBATAN TUBERKULOSIS SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS

Fatma Annisa Fadilah¹, Sufi Desrini², Fajar Aji Lumakso³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang: Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat penyakit infeksi di dunia. Meningkatnya kasus rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) dan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) menurunkan keberhasilan terapi secara signifikan. Resistensi rifampisin terutama disebabkan oleh mutasi gen *rpoB*, khususnya pada kodon Ser531Leu yang menyebabkan perubahan konformasi RNA polimerase dan menurunkan afinitas ikatan obat.

Tujuan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa aktif *Phyllanthus niruri* sebagai kandidat agen antituberkulosis melalui pendekatan molecular docking terhadap protein *rpoB* normal dan mutan serta mengevaluasi profil farmakokinetik dan toksisitasnya secara *in silico*.

Metode Penelitian: Struktur protein *rpoB* (PDB ID: 5UHB) digunakan sebagai target docking. Senyawa uji meliputi quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside, dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate dengan rifampisin sebagai kontrol. Molecular docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina. Analisis farmakokinetik dilakukan menggunakan SwissADME dan prediksi toksisitas menggunakan ProTox-III.

Hasil: Seluruh senyawa menunjukkan nilai afinitas ikatan negatif terhadap *rpoB* normal maupun mutan. Apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate dan kaempferol-4'-rhamnoside memiliki afinitas lebih kuat dibandingkan rifampisin. Quercetin menunjukkan profil farmakokinetik paling optimal dengan absorpsi gastrointestinal tinggi. Semua senyawa diprediksi memiliki toksisitas akut rendah dan tidak bersifat hepatotoksik.

Simpulan: Senyawa aktif *Phyllanthus niruri* berpotensi sebagai kandidat agen antituberkulosis berbasis penghambatan *rpoB*. Penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

Kata kunci: tuberkulosis resisten rifampisin; *Phyllanthus niruri*; *rpoB*; molecular docking; *in silico*

IN SILICO EVALUATION OF PHYTOCHEMICAL COMPOUNDS FROM GREEN MENIRAN (*PHYLLANTHUS NIRURI*) AS ANTITUBERCULOSIS AGENTS AND THEIR PHARMACOKINETIC AND TOXICITY PROFILES

Fatma Annisa Fadilah¹, Sufi Desrini², Fajar Aji Lumakso³

¹Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

³Faculty of Pharmacy, Universitas Islam Indonesia

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of death from infectious diseases worldwide. The increasing prevalence of rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) has significantly reduced treatment success rates. Rifampicin resistance is primarily caused by mutations in the *rpoB* gene, particularly at codon Ser531Leu, which alters the conformation of RNA polymerase and reduces drug-binding affinity.

Objective: This study aimed to evaluate the potential of active compounds from *Phyllanthus niruri* as candidate antituberculosis agents using molecular docking against wild-type and mutant *rpoB* proteins, and to assess their pharmacokinetic and toxicity profiles through an in silico approach.

Methods: The *rpoB* protein structure (PDB ID: 5UHB) was used as the docking target. The tested compounds included quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside, and apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate, with rifampicin as the control ligand. Molecular docking was performed using AutoDock Vina. Pharmacokinetic properties were predicted using SwissADME, and toxicity was evaluated using ProTox-III.

Results: All tested compounds demonstrated negative binding affinity values toward both wild-type and mutant *rpoB*. Apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate and kaempferol-4'-rhamnoside exhibited stronger binding affinity than rifampicin. Quercetin showed the most favorable pharmacokinetic profile with high gastrointestinal absorption. All compounds were predicted to have low acute toxicity and no hepatotoxic potential.

Conclusion: Active compounds from *Phyllanthus niruri* show promising potential as antituberculosis candidates targeting *rpoB*. Further in vitro and in vivo studies are required to confirm their efficacy and safety.

Keywords: rifampicin-resistant tuberculosis; *Phyllanthus niruri*; *rpoB*; molecular docking; in silico

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan global dengan angka kejadian yang tinggi dan kompleksitas penanganan yang terus meningkat. Meskipun keberadaan Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) lini pertama telah membawa kemajuan yang signifikan dalam upaya pengendalian TB, tantangan besar muncul dari fenomena resistensi obat. Khususnya, Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB), yang didefinisikan sebagai TB yang resisten terhadap rifampisin dan isoniazid, serta Rifampicin-Resistant TB (RR-TB), menjadi hambatan serius dalam upaya mengeradikasi TB global. Data Badan Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2023 menunjukkan 400.000 kasus MDR/RR-TB secara global, dengan Indonesia menempati posisi kedua sebagai negara dengan beban kasus tertinggi (WHO, 2024). Situasi ini tidak hanya memperpanjang lamanya pengobatan dan meningkatkan biaya, tetapi juga secara signifikan menurunkan tingkat keberhasilan terapi dan memperbesar risiko penularan di komunitas. Oleh karena itu, urgensi untuk mengembangkan strategi pengobatan baru yang mampu mengatasi masalah resistensi serta meningkatkan efektivitas terapi TB menjadi krusial.

Dalam konteks resistensi yang semakin meningkat, rifampisin memegang peranan sentral sebagai obat lini pertama tuberkulosis bersama isoniazid. Kedua obat ini menjadi komponen utama regimen standar pengobatan TB sensitif obat, sehingga keberhasilan terapi sangat bergantung pada efektivitas rifampisin. Tinjauan sebelumnya menunjukkan bahwa penatalaksanaan rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) dan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) seringkali menggunakan regimen yang serupa, mengingat RR-TB merupakan bagian integral dari spektrum MDR-TB dan memiliki risiko tinggi berkembang menjadi MDR-TB (Prasad *et al.*, 2018). Resistensi terhadap rifampisin sebagian besar disebabkan oleh mutasi pada gen *rpoB*, yang ditemukan pada hampir 90% kasus, sehingga menyebabkan perubahan konformasi subunit β RNA polimerase dan menurunkan kemampuan rifampisin untuk berikatan secara efektif (Solo *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021). Oleh karena itu, gen *rpoB* menjadi target molekuler yang sangat strategis dalam pengembangan terapi antituberkulosis baru, dan rifampisin dipilih sebagai ligan pembanding dalam pendekatan *in silico* untuk mengevaluasi

potensi senyawa alternatif yang diharapkan mampu mengatasi mekanisme resistensi tersebut (Chang *et al.*, 2023).

Menanggapi kebutuhan mendesak akan agen terapi baru, eksplorasi potensi dari bahan alam menjadi sangat relevan. Salah satu tanaman dengan potensi terapeutik tinggi adalah meniran hijau (*Phyllanthus niruri*), yang secara empiris dikenal memiliki efek antioksidan dan imunomodulator (Hikmah & Triastuti, 2022; Nastiti, 2024; Tambunan *et al.*, 2019). Penelitian terbaru oleh Wiratmini *et al.* (2025) mengungkapkan bahwa hasil analisis LCMS terhadap ekstrak etanol 70% *P. niruri* menunjukkan lima senyawa teratas yang memiliki potensi antibakteri, yakni quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside, dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate. Meskipun *P. niruri* menunjukkan potensi farmakologis yang luas, hingga saat ini belum ada penelitian yang secara spesifik menyelidiki kemampuan senyawa tersebut dalam berinteraksi dengan protein target *rpoB*, yang merupakan kunci dalam mekanisme resistensi rifampisin. Hal ini menciptakan kesenjangan pengetahuan yang penting dalam pemanfaatan *P. niruri* sebagai agen anti-TB yang potensial.

Dengan mempertimbangkan urgensi pengembangan agen terapi baru terhadap TB resisten serta potensi fitokimia dari *P. niruri*, pendekatan *in silico* dapat menjadi langkah awal yang efisien dan strategis untuk mengeksplorasi interaksi molekuler dan profil farmakokinetik senyawa aktif. Uji *in silico* memungkinkan kita memprediksi potensi ikatan antara senyawa-senyawa yang diidentifikasi dari Meniran Hijau dengan protein *rpoB*, serta memahami bagaimana senyawa tersebut akan berperilaku dalam tubuh (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas). Oleh karena itu, penelitian ini mengangkat judul "Uji *In silico* Kandungan Senyawa Kimia Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*) sebagai Pengobatan Tuberkulosis serta Profil Farmakokinetik dan Toksisitas". Diharapkan, studi ini akan menjadi kontribusi awal yang signifikan dalam inovasi terapi TB berbasis produk alam, membuka jalan bagi pengembangan obat yang lebih efektif dan mampu mengatasi tantangan resistensi obat yang ada.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana afinitas ikatan senyawa potensial *P. niruri* terhadap protein target *rpoB Mycobacterium tuberculosis* dapat diprediksi melalui analisis *in silico*?
2. Bagaimana profil farmakokinetik (ADME) dan toksisitas dari senyawa potensial *P. niruri* yang menunjukkan potensi pengikatan terhadap *rpoB*?
3. Senyawa potensial manakah yang memiliki kombinasi afinitas ikatan terbaik serta profil farmakokinetik paling mendukung sehingga berpotensi sebagai kandidat agen anti-tuberkulosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk memprediksi dan menganalisis afinitas ikatan senyawa potensial *P. niruri* terhadap protein target *rpoB Mycobacterium tuberculosis* melalui pendekatan *in silico*.
2. Untuk mengevaluasi profil farmakokinetik (ADME) dan toksisitas potensial *P. niruri* yang menunjukkan potensi pengikatan terhadap *rpoB*.
3. Untuk menentukan senyawa potensial *P. niruri* yang memiliki kombinasi afinitas ikatan dan profil farmakokinetik paling mendukung sebagai kandidat agen anti-tuberkulosis.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Judul	Kesimpulan	Perbedaan
1	<i>Molecular Docking Studies of Flavonoid Bioactive Compound against RNA Polymerase Mycobacterium tuberculosis.</i> (Herli <i>et al.</i> , 2016)	Penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid memiliki potensi sebagai inhibitor protein RNA polymerase <i>Mtb</i> berdasarkan hasil <i>molecular docking in silico</i> , dengan afinitas ikatan yang kuat dan interaksi stabil pada situs aktif protein target.	Penelitian yang akan dilakukan dalam studi ini berfokus pada eksplorasi senyawa potensial dari <i>Phyllanthus niruri</i> , serta tidak terbatas pada golongan flavonoid saja.
2	Identification of echinoderm metabolites as potential inhibitors targeting wild-type and mutant forms of	Penelitian ini mengidentifikasi metabolit alami dari echinodermata (organisme laut) yang berpotensi menjadi inhibitor protein RNA polymerase subunit β	Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan metabolit organisme laut, penelitian yang dilakukan penulis dalam studi ini mengeksplorasi senyawa potensial dari tanaman

Tabel 1. Lanjutan

No	Judul	Kesimpulan	Perbedaan
	Escherichia coli RNA polymerase (<i>RpoB</i>) for tuberculosis treatment (Alsulais <i>et al.</i> , 2024).	(<i>RpoB</i>) sebagai kandidat terapi tuberculosis, terutama untuk mengatasi resistensi terhadap rifampisin.	<i>Phyllanthus niruri</i> terhadap protein target <i>rpoB</i> .
3	The pharmacological potential of <i>Phyllanthus niruri</i> (Lee <i>et al.</i> , 2016).	Penelitian ini membahas manfaat <i>P. niruri</i> secara umum seperti antidiabetes, antiinflamasi, analgesik, antiplatelet dan aktivitas lainnya.	Penelitian terdahulu belum secara spesifik mengevaluasi interaksi senyawa potensial <i>Phyllanthus niruri</i> terhadap protein <i>rpoB</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> melalui pendekatan <i>in silico</i> sebagaimana dilakukan dalam penelitian ini.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi peneliti

Penelitian ini diharapkan berperan dalam mengasah dan meningkatkan keterampilan dalam membuat design dan mengimplementasikan *docking molecular* dalam pengembangan obat. Serta memperdalam dan menambah wawasan peneliti mengenai senyawa kimia *P. niruri* serta tuberculosis.

1.5.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan referensi terkait kandidat kuat yang dapat dikembangkan menjadi agen antituberculosis di penelitian berikutnya.

1.5.3 Bagi Institusi

Memberikan kontribusi data hasil uji *in silico* kandungan senyawa kimia *P. niruri* sebagai agen anti tuberculosis sehingga diharapkan dapat digunakan dalam pengembangan riset institusi.

1.5.4 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharap mampu memberikan informasi kepada masyarakat mengenai kemampuan *P. niruri* sebagai anti tuberculosis dari perspektif *in silico*.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 Tuberkulosis

2.1.1.1 Epidemiologi TB

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini umumnya menyerang paru-paru, namun dapat juga menyerang organ lain seperti otak, ginjal, dan tulang. Penularan TB terjadi melalui udara saat penderita batuk, bersin, atau berbicara, yang menyebarkan droplet berisi bakteri ke lingkungan sekitar (Kemenkes, 2024).

Menurut Laporan Global Tuberkulosis 2024 yang dirilis oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2023 diperkirakan terdapat 10,8 juta kasus baru TB secara global, dengan 1,25 juta kematian akibat penyakit ini. Sebagian besar kasus TB (87%) berasal dari 30 negara dengan beban TB tinggi, termasuk Indonesia yang menempati peringkat kedua setelah India dalam jumlah kasus terbanyak. Meskipun angka kematian menurun dibandingkan tahun-tahun sebelumnya, TB tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat penyakit infeksi di dunia (WHO, 2024).

Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa pada tahun 2023, jumlah kasus TB di Indonesia mencapai 821.200 kasus dan meningkat cukup tinggi bila dibandingkan semua kasus Tuberkulosis yang ditemukan pada tahun 2022 yaitu sebesar 677.464 kasus. Provinsi dengan jumlah kasus tertinggi adalah Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. Jumlah kasus TB pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan, sementara menurut kelompok umur kasus TB terbanyak ditemukan pada kelompok umur anak-anak 0-14 tahun yaitu sebesar 16,7%, diikuti kelompok umur 45-54 tahun (15,9%) dan 55-64 tahun (14,8%) (Kemenkes RI, 2024).

Tingginya angka kejadian TB di Indonesia menunjukkan bahwa program pencegahan dan pengendalian TB masih perlu diperkuat, terutama dalam hal deteksi dini dan edukasi masyarakat tentang pentingnya pengobatan yang tepat. Pemerintah Indonesia telah menetapkan target eliminasi TB pada tahun 2030, sebagaimana tercantum dalam Peraturan Presiden Nomor 67 Tahun 2021 tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Strategi nasional penanggulangan TB mencakup peningkatan akses layanan TB yang bermutu, optimalisasi upaya promosi dan

pengecegan, serta pemanfaatan hasil riset dan teknologi dalam skrining, diagnosis, dan tatalaksana TB (Berek *et al.*, 2024).

2.1.2 Resistensi OAT dan Klasifikasi

Tuberkulosis (TB) resisten merupakan bentuk lanjutan dari infeksi TB yang ditandai dengan ketidakpekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap satu atau lebih obat anti-tuberkulosis (OAT) (Brode *et al.*, 2022). Resistensi ini menjadi tantangan besar dalam pengendalian TB karena berdampak langsung pada turunnya angka kesembuhan dan waktu bertahan hidup penderita (Chen *et al.*, 2024).

Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) adalah bentuk tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang telah mengalami resistensi terhadap dua obat lini pertama paling poten dalam pengobatan TB, yaitu isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF) secara bersamaan (WHO, 2024). Terbentuknya MDR-TB umumnya diawali oleh mutasi pada gen *rpoB* (penyebab resistensi rifampisin), yang kemudian diikuti oleh mutasi pada *katG* (penyebab resistensi isoniazid) (Ngili, 2017).

WHO (2024) membagi resistensi TB ke dalam beberapa kategori berdasarkan pola resistensi terhadap OAT, yaitu:

1. TB resisten isoniazid;
2. Resistensi rifampisin-TB;
3. MDR-TB;
4. *Pre-extensively drug-resistant* TB (pre-XDR-TB): TB yang juga menunjukkan resistensi terhadap rifampisin dan fluorokuinolon
5. *Extensively Drug-Resistant*-TB: TB yang resisten terhadap rifampisin, ditambah fluoroquinolone apa pun, ditambah setidaknya satu dari bedaquiline atau linezolid.

Upaya pengendalian TB nasional menghadapi berbagai kendala, terutama dalam aspek pengobatan. Meskipun Kementerian Kesehatan RI menargetkan angka keberhasilan pengobatan sebesar 90%, pada tahun 2023 hanya tercapai 86,5%, dan hanya lima dari 38 provinsi yang memenuhi target tersebut (Kemenkes RI, 2024). Kegagalan mencapai target ini menunjukkan adanya hambatan dalam manajemen kasus, mulai dari kepatuhan pasien, efek samping obat, hingga munculnya resistensi terhadap obat lini pertama.

Durasi pengobatan TB yang panjang menjadi salah satu faktor signifikan yang memengaruhi kepatuhan pasien. Studi oleh Dwiningrum *et al.* (2021) menunjukkan bahwa 46,7% pasien yang menjalani terapi lebih dari dua bulan mengalami ketidakpatuhan dalam konsumsi obat. Di sisi lain, hanya 33,3% pasien yang menjalani terapi kurang dari dua bulan menunjukkan kepatuhan yang baik. Selain durasi, efek samping obat anti tuberkulosis (OAT) seperti nyeri perut dan nyeri sendi menjadi keluhan dominan yang tidak hanya menimbulkan ketidaknyamanan fisik, tetapi juga berdampak negatif pada motivasi pasien menjalani terapi jangka panjang. Penelitian oleh Nadillah *et al.* (2023) menemukan bahwa efek samping tersebut memiliki hubungan signifikan dengan penurunan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.

Ketidakpatuhan dalam menjalani pengobatan TB tidak hanya berdampak pada hasil terapi, tetapi juga menjadi salah satu faktor utama pemicu munculnya *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB), yang memperburuk kondisi pasien dan menurunkan efektivitas pengobatan secara keseluruhan (Pradipta *et al.*, 2020). Oleh karena itu, dibutuhkan alternatif pengobatan yang tidak hanya efektif membunuh bakteri, tetapi juga lebih dapat diterima oleh pasien.

2.1.3 Rifampisin dan Target Molekuler *rpoB*

2.1.3.1 Rifampisin dan gen *rpoB*

Rifampisin (RIF) merupakan obat lini pertama yang bekerja secara bakterisidal terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan menargetkan subunit β enzim RNA polimerase, enzim transkripsi yang dikode oleh gen *rpoB*. Dalam keadaan normal, rifampisin berikatan pada subunit tersebut dan menghambat proses transkripsi dengan menghentikan pemanjangan rantai RNA. Akibatnya, bakteri tidak dapat menghasilkan mRNA baru yang diperlukan untuk sintesis protein esensial. Kegagalan ini menyebabkan terhentinya metabolisme sel, pertumbuhan bakteri terhambat, dan pada akhirnya bersifat bakterisidal. (Campbell *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021).

Rifampisin menunjukkan efektivitas tinggi dalam terapi TB karena memiliki aktivitas bakterisidal sekaligus sterilisasi, yang menjadikannya komponen utama dalam regimen standar 6 bulan (Stott *et al.*, 2018). Oleh sebab itu, resistensi terhadap rifampisin sering digunakan sebagai indikator awal untuk mendeteksi kemungkinan MDR-TB. Hal ini didasarkan pada temuan bahwa lebih dari 90% galur *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin juga

menunjukkan resistensi terhadap isoniazid. Dengan demikian, rifampisin dianggap sebagai penanda yang cukup akurat dalam mengenali kasus TB resisten sejak tahap awal (Morgan *et al.*, 2005; Birhanu *et al.*, 2024)

2.1.3.2 Mutasi *rpoB* dan Mekanisme Resistensi

Lebih dari 95% kasus resistensi rifampisin yang dilaporkan secara global berkaitan langsung dengan mutasi di gen *rpoB* (Zaw *et al.*, 2018). Resistensi terhadap rifampisin disebabkan oleh mutasi titik (*point mutation*) pada region *Rifampicin Resistance Determining Region* (RRDR) dari gen *rpoB*. Daerah ini mencakup sekitar 81 pasangan basa dan merupakan wilayah paling rentan mengalami mutasi yang berdampak langsung pada pengikatan rifampisin (Solo *et al.*, 2020).

Mutasi paling sering ditemukan pada kodon 531, 526 dan 516 dengan mutasi Ser531Leu menjadi varian yang paling dominan (Das *et al.*, 2016; Zaw *et al.*, 2018). Perubahan struktur subunit β akibat mutasi menyebabkan rifampisin kehilangan kemampuan berikatan secara efektif dengan RNA polimerase. Akibatnya, enzim ini tetap aktif meskipun terapi rifampisin telah diberikan, sehingga bakteri tetap bertahan dan menunjukkan resistensi terhadap pengobatan (Xu *et al.*, 2021).

Oleh karena itu, *rpoB* menjadi fokus utama dalam studi resistensi, termasuk sebagai target dalam pendekatan *in silico* untuk menemukan senyawa alternatif yang tetap dapat berinteraksi dengan protein hasil mutasi.

2.1.4 *Phyllanthus niruri*

Phyllanthus niruri L., atau yang dikenal dengan nama meniran, merupakan tanaman herbal dari famili Euphorbiaceae yang tumbuh di lingkungan tropis dan subtropis, termasuk di wilayah Asia seperti Indonesia (Kartini *et al.*, 2021). Tanaman ini tersebar luas dan dikenal memiliki beragam manfaat dalam pengobatan tradisional. Dalam literatur internasional, *P. niruri* dikenal dengan berbagai nama, antara lain *gale of the wind* atau *seed-under-leaf*, sedangkan dalam bahasa Spanyol disebut *chanca piedra* dan dalam bahasa Portugis dikenal sebagai *quebra pedra* (Nastiti, 2024). Tanaman ini memiliki ciri morfologi berupa batang tegak, daun kecil berbentuk elips, serta buah yang tumbuh di bagian bawah tangkai daun, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1. Seluruh bagian tanaman, mulai dari daun, batang, hingga akar, telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan

tradisional karena mengandung senyawa aktif yang beragam dan memiliki aktivitas farmakologis (Alyidrus et al., 2019).

Berikut adalah klasifikasi taksonomi tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagaimana dikemukakan oleh NatureServe (2025):

Kingdom : Plantae
Phylum : Antophyta
Class : Dicotyledoneae
Order : Euphorbiales
Family : Phyllanthaceae
Genus : Phyllanthus
Spesies : Phyllanthus niruri L



Gambar 1. Tumbuhan *Phyllanthus niruri*
Image by (Challiyani, 2018), licensed under CC BY-SA 3.0

Phyllanthus niruri diketahui memiliki efek imunomodulator pada pasien tuberkulosis melalui peningkatan proliferasi sel mononuklear serta aktivitas makrofag, termasuk fagositosis dan pelepasan NO (Putri et al., 2018). Tanaman ini juga mengandung berbagai senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, kardioglikosida, glikosida, saponin, kumarin, senyawa fenolik, kuinon, betasianin, steroid, terpenoid, dan tanin yang mendukung beragam aktivitas farmakologisnya. Salah satu manfaat pentingnya adalah sebagai imunomodulator alami yang dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Nastiti et al., 2024). Flavonoid di dalamnya mampu menghambat kerja enzim siklooksigenase sehingga memberikan efek analgetik (Alyidrus et al., 2019), serta Senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, tanin, kuinon, triterpenoid, kumarin, dan minyak atsiri memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ kurang dari 50 µg/mL, meskipun

efektivitasnya masih lebih rendah dibandingkan vitamin C (2,31 µg/mL) dan kuersetin (2,77 µg/mL) (Tambunan *et al.*, 2019).

Secara etnofarmakologis, masyarakat Dayak Ngaju memanfaatkan kandungan quercetin, alkaloid, dan antrakuinon dalam tanaman ini sebagai salep tradisional untuk herpes zoster, yang dilaporkan dapat mengurangi ruam eritematosa, meredakan radang, mempercepat pengeringan pustula, serta mengurangi parestesia (Ervina & Mulyono, 2019). Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan pemanfaatan *P. niruri* dalam formulasi masker *gel peel-off* dengan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, bakteri utama penyebab jerawat (Auliani & Ridho, 2023).

Dari 107 senyawa yang terdeteksi dalam ekstrak etanol 70% daun *Phyllanthus niruri*, 20 senyawa utama dianalisis menggunakan *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry* (LC-MS), sementara senyawa lainnya dikategorikan sebagai minor. Lima senyawa dipilih berdasarkan data terdahulu yang menunjukkan aktivitas antibakteri dari masing-masing senyawa yang disajikan dalam Tabel 2 berdasarkan hasil analisis LC-MS (Wiratmini *et al.*, 2025)

Tabel 2. Hasil Analisis LCMS Ekstrak Etanol 70% *Phyllanthus Niruri*

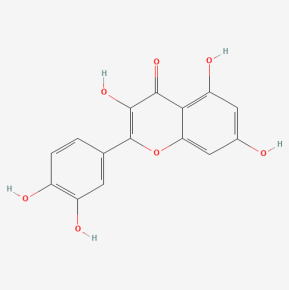
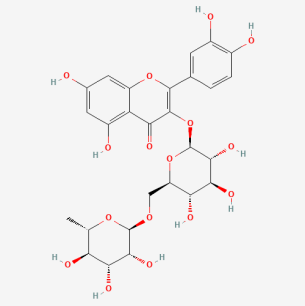
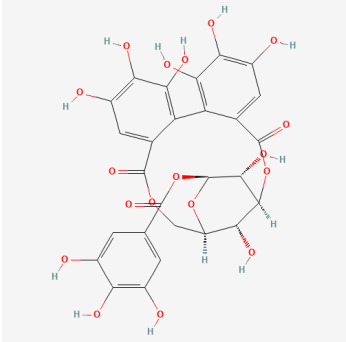
No	Senyawa	Golongan	Konsentrasi (%)
1	Quercetin	Flavonoid	1.49353
2	Rutin	Flavonoid glycoside	1,44251
3	Corilagin	Hydrolyzable tannin	1,49365
4	Kaempferol-4'-rhamnoside	Flavonoid glycoside	1,92375
5	Apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeat	Flavonoid glycoside	1, 92375

Corilagin dilaporkan mampu menurunkan MIC antibiotik β -laktam hingga 100–2000 kali lipat terhadap MRSA melalui efek sinergis dengan oxacillin (Shimizu *et al.*, 2001). Temuan ini menunjukkan potensi corilagin sebagai adjuvan antibiotik, sehingga layak dieksplorasi lebih lanjut terhadap *Mycobacterium tuberculosis* melalui pendekatan *in silico*. Selain itu, quercetin dan turunannya, khususnya rutin, terbukti memiliki afinitas lebih tinggi terhadap target protein *M. tuberculosis* dibandingkan isoniazid berdasarkan hasil *docking in silico* (Masengi *et al.*, 2025). Senyawa flavonoid lain, seperti kaempferol-4'-rhamnoside dan apigenin-7-

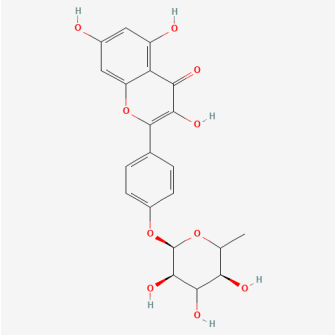
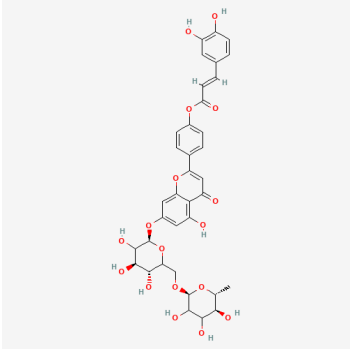
rutinoside-4'-transcaffeate, juga menunjukkan potensi antibakteri. Penelitian oleh Rajeswari *et al.* (2024) melaporkan bahwa kaempferol memiliki aktivitas bakterisidal terhadap beberapa patogen. Dengan demikian, meskipun bukti aktivitas antibakteri flavonoid telah ditemukan, penelitian lebih lanjut tetap diperlukan untuk mengeksplorasi potensi senyawa lain yang terdapat dalam *P. niruri*.

Struktur dua dimensi (2D) senyawa potensial *Phyllanthus niruri* yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari basis data PubChem dan disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Struktur Kimia Senyawa Potensial *P. niruri*

No	Senyawa	Struktur 2D
1.	Quercetin	 <p>The image shows the chemical structure of Quercetin, a flavonoid. It consists of a central chromone ring system with two hydroxyl groups at positions 5 and 7, and a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at position 2.</p>
2.	Rutin	 <p>The image shows the chemical structure of Rutin, a flavonoid glycoside. It features a quercetin core with a rutinoside sugar moiety attached at the 3-position.</p>
3.	Corilagin	 <p>The image shows the chemical structure of Corilagin, a complex polyphenolic compound. It features a central chromone ring system with multiple hydroxyl groups and a complex sugar moiety attached at the 3-position.</p>

Tabel 3. Lanjutan

No	Senyawa	Struktur 2D
4.	Kaempferol-4'-rhamnoside	 <p>The image shows the 2D chemical structure of Kaempferol-4'-rhamnoside. It consists of a kaempferol aglycone (a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 8) linked via an ether bond at the 4' position to a rhamnose sugar moiety. The rhamnose sugar is shown in its cyclic form with hydroxyl groups at positions 2, 3, and 6.</p>
5.	Apigenin-7-rutinoside-4'-transcafeate	 <p>The image shows the 2D chemical structure of Apigenin-7-rutinoside-4'-transcafeate. It features an apigenin aglycone (a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 8) linked via an ether bond at the 4' position to a transcafeoyl group. The apigenin is also linked via an ether bond at the 7 position to a rutinoside sugar moiety. The rutinoside sugar is shown in its cyclic form with hydroxyl groups at positions 2, 3, and 6.</p>

2.1.5 Pendekatan *In silico*

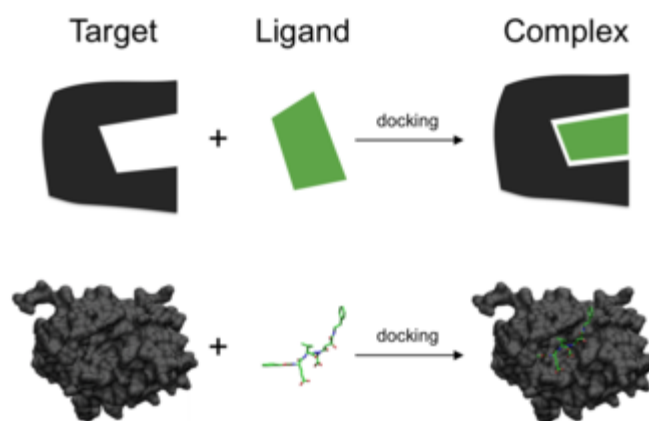
Proses penemuan dan pengembangan obat dikenal sangat kompleks, mahal, dan memakan waktu lama. Banyak kandidat obat gagal di tahap pra-klinis atau uji klinis karena masalah seperti toksisitas tinggi, bioavailabilitas rendah, atau afinitas ikatan yang buruk terhadap target. Oleh karena itu, pendekatan *in silico* hadir sebagai solusi strategis untuk mengoptimalkan proses tersebut (Chang *et al.*, 2023).

Istilah *in silico* merujuk pada pendekatan yang dilakukan menggunakan komputer atau simulasi berbasis komputer. Menurut *Environmental Protection Agency* (EPA) US, *in silico* didefinisikan sebagai pemanfaatan teknologi informasi dan komputasi modern yang terintegrasi dengan biologi molekuler, guna membantu lembaga dalam menetapkan prioritas kebutuhan data dan melakukan penilaian risiko terhadap bahan kimia (Al-Mohaya *et al.*, 2024). Berbagai penyakit, termasuk diabetes, infeksi virus HIV, serta penyakit menular lain seperti malaria dan tuberkulosis, telah berhasil ditangani melalui pemanfaatan molekul terapeutik

yang dirancang dan diidentifikasi menggunakan pendekatan penemuan obat berbasis komputasi (Wankhede *et al.*, 2024)

Molecular docking atau penambatan molekul merupakan proses komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa uji (ligan) dengan protein target pada tingkat molekuler. Metode ini meniru bagaimana suatu senyawa berinteraksi dengan protein di dalam tubuh melalui simulasi komputer, sehingga memungkinkan evaluasi awal potensi senyawa calon obat tanpa dilakukan pengujian di laboratorium. Teknik *molecular docking* banyak digunakan dalam proses penemuan dan perancangan obat karena mampu memprediksi posisi, orientasi, serta kekuatan ikatan ligan terhadap sisi aktif protein secara cepat dan efisien (Prasetiawati *et al.*, 2021).

Proses *molecular docking* dilakukan dengan cara memasukkan model ligan secara virtual ke dalam situs ikatan (*binding site*) pada protein target untuk memprediksi pembentukan kompleks ligan–protein yang stabil. Tahapan docking umumnya terdiri dari dua proses utama, yaitu eksplorasi berbagai kemungkinan posisi dan konformasi ligan saat berikatan dengan protein, serta evaluasi setiap konfigurasi berdasarkan nilai energi bebas ikatan. Konfigurasi dengan nilai energi bebas ikatan paling rendah dianggap sebagai posisi ikatan yang paling stabil dan paling berpotensi secara biologis (Yadav *et al.*, 2024). Prinsip dasar dan mekanisme *molecular docking* tersebut ditunjukkan secara ilustratif pada Gambar 2, yang menggambarkan proses interaksi ligan dengan protein target.



Gambar 2. Ilustrasi *Molecular Docking*
Image by (Scigenis, 2015), licensed under CC BY-SA 4.0

Gambar di atas terdiri dari dua bagian. Bagian atas menunjukkan representasi sederhana, di mana ligan digambarkan seperti potongan kunci yang akan

dimasukkan ke dalam lubang kunci (protein target). Visual ini menjelaskan prinsip dasar *docking* berdasarkan kecocokan bentuk (fit) dan posisi. Sementara itu, bagian bawah menggambarkan proses yang sama dalam versi biologis nyata, menggunakan model tiga dimensi protein dan struktur kimia ligan secara aktual.

Molecular docking memiliki beberapa pendekatan, antara lain:

- a. *Rigid docking*, yaitu pendekatan di mana baik protein maupun ligan dianggap bersifat kaku dan tidak mengalami perubahan bentuk selama proses *docking*.
- b. *Flexible docking*, yaitu metode yang memperbolehkan ligan, atau dalam beberapa kasus juga protein, mengalami perubahan konformasi selama proses *docking* berlangsung.
- c. *Induced fit docking*, yaitu pendekatan yang memungkinkan adanya penyesuaian struktur baik pada ligan maupun protein setelah interaksi terjadi, sehingga menghasilkan simulasi yang lebih mendekati kondisi biologis sebenarnya (Yadav *et al.*, 2024)

Evaluasi hasil *molecular docking* dalam penelitian ini dilakukan berdasarkan beberapa parameter utama untuk menilai potensi senyawa sebagai kandidat antituberkulosis. Parameter pertama adalah nilai afinitas ikatan (*binding affinity*), yang dinyatakan dalam energi bebas ikatan (ΔG). Nilai afinitas ikatan yang semakin negatif menunjukkan interaksi ligan–protein yang semakin kuat dan stabil (Ferreira *et al.*, 2015). Parameter kedua adalah analisis interaksi ligan–protein, yang meliputi jenis ikatan yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, serta residu asam amino protein target yang terlibat dalam pengikatan (Ma *et al.*, 2024).

2.2 Keterkaitan dengan ayat Al-Qur'an dan/ Hadist

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَالْفُلْكِ الَّتِي تَجْرِي فِي الْبَحْرِ بِمَا يَنْفَعُ النَّاسَ وَمَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنَ السَّمَاءِ مِنْ مَّاءٍ فَأَحْيَا بِهِ الْأَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ وَتَصْرِيفِ الرِّيْحِ وَالسَّحَابِ الْمُسَخَّرِ بَيْنَ السَّمَاءِ وَالْأَرْضِ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يَعْقِلُونَ

Arti:

"Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, pergantian malam dan siang, kapal yang berlayar di laut membawa apa yang berguna bagi manusia, dan apa yang Allah turunkan dari langit berupa air, lalu dengan itu Dia hiduapkan bumi setelah matinya dan Dia sebarkan di bumi itu segala jenis hewan, dan pengisaran

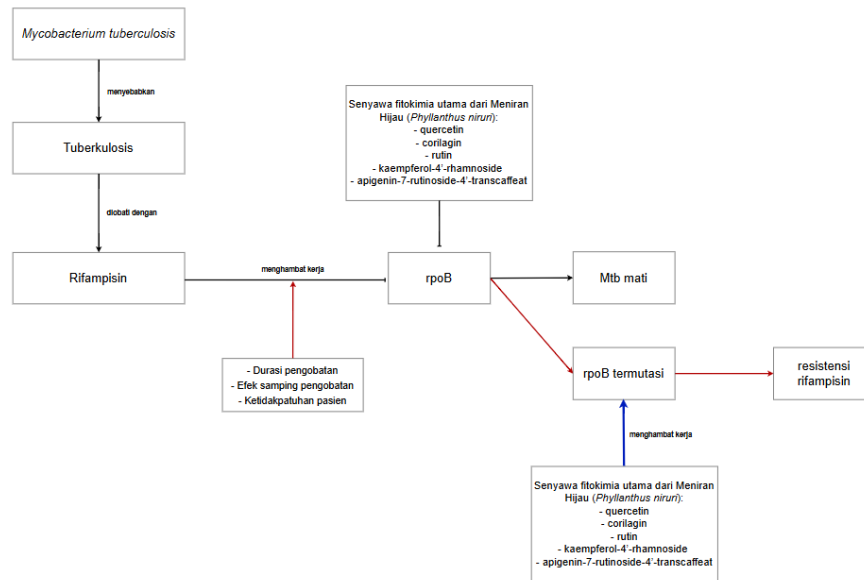
angin dan awan yang ditundukkan antara langit dan bumi; sungguh terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berpikir." (QS. Al-Baqarah: 165)

Dalam QS. Al-Baqarah ayat 164, Allah SWT menegaskan bahwa penciptaan alam semesta dan segala fenomena alam, seperti turunnya hujan yang menghidupkan bumi dan tersebarnya makhluk hidup, merupakan tanda-tanda kekuasaan-Nya bagi kaum yang berpikir. Ayat ini menumbuhkan kesadaran bahwa segala ciptaan Allah, termasuk tanaman-tanaman yang tumbuh di bumi, menyimpan manfaat besar bagi kehidupan manusia, salah satunya dalam bidang kesehatan. Tanaman seperti *Phyllanthus niruri* (meniran hijau) yang tumbuh melalui proses alamiah tersebut memiliki potensi besar untuk dikaji lebih dalam sebagai bahan baku obat, mengingat kandungan senyawa bioaktif di dalamnya yang telah terbukti memiliki efek antimikroba.

Hadits Nabi Muhammad SAW yang diriwayatkan oleh Bukhari menyebutkan bahwa "Setiap penyakit ada obatnya. Jika obat itu tepat mengenai penyakitnya, maka akan sembuh dengan izin Allah." (HR. Bukhari No. 5678). Hadits ini memberikan motivasi teologis bahwa segala penyakit, termasuk tuberkulosis, pasti memiliki obat, dan tugas manusia adalah mencarinya melalui ikhtiar yang benar. Dengan semangat ini, penelitian *in silico* terhadap senyawa aktif dalam *Phyllanthus niruri* menjadi bagian dari bentuk ikhtiar ilmiah dalam menemukan obat yang tepat untuk menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*. Studi ini secara khusus menargetkan enzim InhA, yang dikenal sebagai target utama dari isoniazid, obat lini pertama dalam terapi tuberkulosis. Pendekatan ilmiah modern seperti *molecular docking* dan prediksi farmakokinetik (ADMET) menjadi metode awal yang sangat efisien dalam mengarahkan pencarian senyawa potensial tersebut.

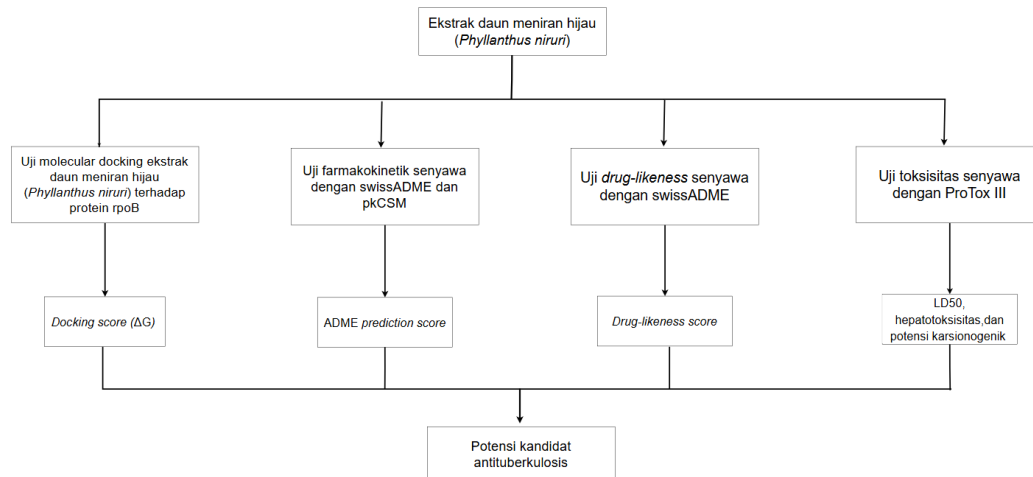
Dengan menggabungkan nilai-nilai keimanan dan pendekatan ilmiah, penelitian ini tidak hanya berdasar pada prinsip empiris, tetapi juga mengakar pada landasan spiritual. Alam semesta dan tumbuhan yang tumbuh di dalamnya tidak hadir secara kebetulan, tetapi merupakan bentuk rahmat dan petunjuk dari Allah yang harus digali melalui ilmu pengetahuan. Maka dari itu, eksplorasi senyawa kimia dari *Phyllanthus niruri* melalui metode *in silico* sebagai upaya pengobatan tuberkulosis mencerminkan integrasi antara ikhtiar ilmiah dan keyakinan akan kesembuhan yang bersumber dari Allah SWT.

2.3. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.4. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

2.5 Hipotesis

Senyawa potensial *Phyllanthus niruri* berpotensi digunakan sebagai kandidat agen antituberkulosis melalui penghambatan target *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis* dengan pendekatan molecular docking serta evaluasi farmakokinetik dan toksisitas secara in silico.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian komputasional *in silico* dengan prediksi ADME untuk mengetahui interaksi antara senyawa fitokimia utama yang teridentifikasi dari Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*): quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffaeate, sebagai antituberkulosis yang bekerja pada protein *rpoB*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian berada di lingkungan fakultas kedokteran Universitas Islam Indonesia yang dilaksanakan selama 3 bulan yaitu pada bulan September sampai November 2025.

3.3. Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah senyawa aktif utama dari ekstrak daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*), yaitu quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffaeate dengan protein target yaitu protein *rpoB*. Teknik *sampling* yang digunakan pada penelitian ini berupa *purposive sampling*. Senyawa yang dipilih untuk *docking* diperoleh dari data hasil analisis LC-MS. Senyawa aktif tersebut selanjutnya akan dilihat dalam bentuk struktur tiga dimensi menggunakan *database* PubChem. Sedangkan untuk protein yang menjadi target yaitu protein *rpoB* diambil dari Protein Data Bank dengan kode PDB ID:5UHB.

3.4. Variabel penelitian

3.4.1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa kimia pada Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*) meliputi quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffaeate.

3.4.2. Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah potensi farmakologis senyawa aktif dari ekstrak etanol 70% daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) sebagai agen anti-tuberkulosis, yaitu:

- a. parameter farmakokinetik, drug-likeness dan toksisitas berdasarkan analisis *in silico*
- b. nilai afinitas ikatan senyawa terhadap protein target *rpoB* hasil simulasi *molecular docking* (ΔG)
- c. jenis dan kesesuaian residu asam amino ikatan yang terbentuk antara senyawa dengan protein target *rpoB*

3.4.3. Variabel kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini meliputi:

- a. Target protein yang digunakan, yaitu *rpoB* dari *Mycobacterium tuberculosis*
- b. Perangkat lunak dan metode simulasi, yaitu BIOVIA Discovery Studio untuk persiapan struktur dan mutasi, PyRx untuk *molecular docking*, serta SwissADME untuk evaluasi farmakokinetik dan *drug-likeness*
- c. Ligan kontrol, yaitu rifampisin, yang digunakan sebagai pembanding dalam analisis afinitas dan interaksi

3.5. Definisi Operasional

3.5.1. Senyawa kimia pada Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*)

Senyawa aktif dari ekstrak daun Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*), yang terdiri dari quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate. Sebelum dilakukan *molecular docking*, setiap senyawa melalui tahap preparasi ligan yang meliputi konversi struktur ke format tiga dimensi, penambahan atom hidrogen, serta minimisasi energi untuk memperoleh konformasi paling stabil.

3.5.2. Profil farmakokinetik

Profil farmakokinetik dalam penelitian ini merujuk pada karakteristik penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari senyawa potensial *Phyllanthus niruri*. Evaluasi profil farmakokinetik dilakukan menggunakan tautan SwissADME dan pkCSM dengan menilai beberapa parameter utama sebagai berikut:

- a. Absorpsi, yang dinilai berdasarkan prediksi absorpsi gastrointestinal (GI absorption). Senyawa dengan kategori absorpsi gastrointestinal tinggi dianggap memiliki potensi penyerapan oral yang baik.

- b. Distribusi, yang dievaluasi melalui prediksi kemampuan senyawa menembus sawar darah otak. Senyawa yang tidak menembus sawar darah otak dianggap lebih aman untuk terapi non-sistem saraf pusat, termasuk tuberkulosis.
- c. Metabolisme, yang dinilai berdasarkan potensi inhibisi terhadap enzim sitokrom P450 (CYP), khususnya CYP3A4. Senyawa yang tidak menghambat enzim CYP utama dianggap memiliki risiko interaksi obat yang lebih rendah.
- d. Ekskresi, yang diprediksi secara tidak langsung melalui parameter lipofilisitas dan kelarutan, yang memengaruhi eliminasi senyawa dari tubuh.

3.5.3. Drug likeness

Drug-likeness dalam penelitian ini dievaluasi menggunakan Lipinski's *Rule of Five* (Ro5) yang meliputi berat molekul tidak lebih dari 500 dalton, memiliki lipofilisitas yang tinggi (dinyatakan dengan log P tidak lebih dari 5), donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 serta refraktivitas molar harus diantara 40 – 130 (Lipinski, 2004)

3.5.4. Ikatan afinitas

Ikatan afinitas mengacu pada kekuatan interaksi antara senyawa uji dan protein target *rpoB* yang digunakan dalam penelitian ini. Afinitas ikatan dinyatakan dalam bentuk energi bebas ikatan (ΔG), yang menunjukkan seberapa kuat senyawa dapat berikatan dengan protein targetnya. Semakin negatif nilai ΔG , semakin kuat ikatannya (Fiona *et al.*, 2024).

3.5.5. Toksisitas

Toksisitas dalam penelitian ini merujuk pada potensi senyawa kimia dari tanaman *Phyllanthus niruri* (meniran hijau) dalam menimbulkan efek merugikan terhadap organisme hidup. Evaluasi toksisitas dilakukan secara *in silico* menggunakan platform ProTox-III dengan parameter utama meliputi nilai LD₅₀, hepatotoksisitas, dan potensi karsinogenik (Banerjee *et al.*, 2018). Penilaian toksisitas akut berdasarkan nilai LD₅₀ (mg/kg berat badan) diklasifikasikan ke dalam enam kelas, yaitu Class I (≤ 5 mg/kg), Class II (> 5 –50 mg/kg), Class III (> 50 –300 mg/kg), Class IV (> 300 –2000 mg/kg), Class V (> 2000 –5000 mg/kg), dan Class VI (> 5000 mg/kg), di mana semakin tinggi nilai LD₅₀ dan kelas toksisitasnya menunjukkan tingkat toksisitas yang semakin rendah (United Nations, 2021).

3.5.6. Jenis dan kesesuaian residu asam amino ikatan ligan-protein target

Jenis ikatan dan kesesuaian residu asam amino ligan–protein target merujuk pada identifikasi tipe residu asam amino dari protein *rpoB* yang berinteraksi

dengan senyawa aktif daun meniran hijau kepuh (*Phyllanthus niruri*). Residunya diamati berdasarkan sifat polaritas, muatan, dan aromatisitas, serta jenis ikatan yang terbentuk (seperti hidrogen atau hidrofobik). Kesesuaian dinilai dari keterlibatan residu pada situs aktif dan kemiripannya dengan pola ikatan ligan kontrol (rifampicin). Visualisasi dilakukan menggunakan Discovery Studio untuk mengetahui jenis, posisi, dan peran residu yang berikatan. Semakin sesuai interaksi dengan residu penting, semakin besar potensi senyawa sebagai anti tuberkulosis.

3.5.7. Protein *rpoB*

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah RNA polimerase subunit beta (*rpoB*) yang berasal dari *Mycobacterium tuberculosis*. Struktur tiga dimensi protein diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode PDB ID: 5UHB. Sebelum proses *docking*, struktur protein dipreparasi dengan menghilangkan ligan asli (*native ligand*), molekul air, serta komponen non-esensial lainnya menggunakan BIOVIA Discovery Studio.

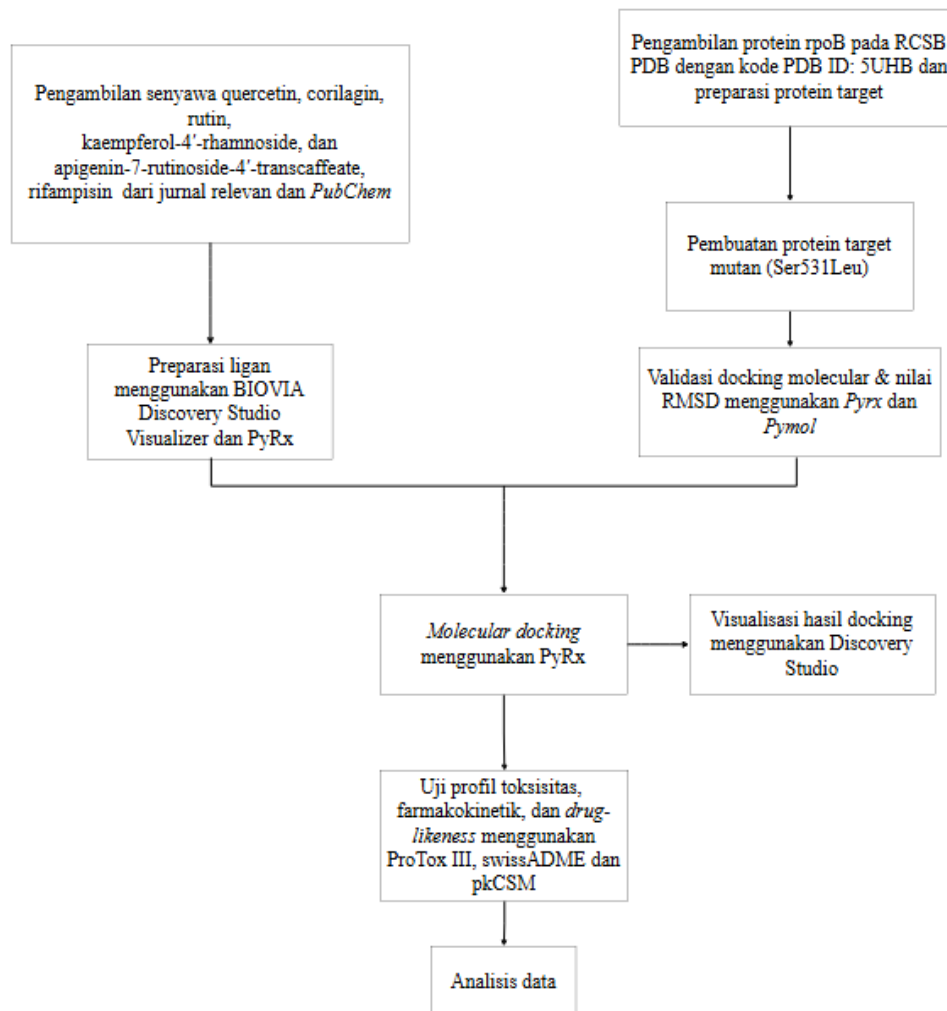
3.5.8. Ligan Kontrol

Ligan kontrol yang digunakan dalam penelitian ini adalah rifampisin, yang merupakan obat utama untuk pengobatan tuberkulosis. Hasil dari simulasi *molecular docking* senyawa uji dibandingkan dengan afinitas ikatan rifampisin untuk menentukan apakah senyawa tersebut memiliki efektivitas yang serupa atau lebih baik dari rifampisin dalam mengikat protein target.

3.6. Instrumen penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini meliputi perangkat keras berupa laptop HP 14s-dk012j7AU dengan spesifikasi processor AMD Ryzen 3 3200U with Radeon Vega Mobile Gfx, 2600Mhz, 2 Core(s) dan RAM 8,00 GB. Perangkat lunak yang digunakan yaitu PubChem, Protein Data Bank, SwissADME, PyRx, dan Biovia Discovery studio.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

a. Pengambilan dan seleksi senyawa aktif

Senyawa aktif utama dari *Phyllanthus niruri* ditelusuri melalui database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dan literatur ilmiah yang melaporkan metabolit utamanya. Senyawa yang dipilih sebagai ligan uji adalah quercetin (PubChem CID: 5280343), corilagin (PubChem CID: 73568), rutin (PubChem CID: 5280805), kaempferol-4'-rhamnoside (PubChem CID: 44258925), dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate (PubChem CID: 44257791). Rifampisin (PubChem CID: 135398735) digunakan sebagai ligan

pembandingan (kontrol positif). Struktur masing-masing senyawa diunduh dari PubChem dalam format .sdf untuk tahap preparasi ligan.

b. Preparasi Ligan

Struktur ligan diperoleh dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dalam format .sdf dan selanjutnya dipreparasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer dan PyRx. Preparasi ligan diawali dengan membuka struktur ligan pada BIOVIA Discovery Studio Visualizer, kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen dengan memilih menu Chemistry → Hydrogens → Add untuk memastikan kondisi protonasi ligan sesuai dengan kondisi biologis. Selanjutnya, struktur ligan disimpan dalam format .pdb.

Ligan yang telah disimpan dalam format .pdb kemudian diproses menggunakan PyRx. Pada tahap ini, ligan dimasukkan melalui menu Open Babel, kemudian dilakukan konversi struktur menjadi bentuk tiga dimensi serta minimisasi energi untuk memperoleh konformasi ligan dengan energi terendah. Proses minimisasi energi bertujuan untuk menstabilkan struktur ligan sebelum dilakukan simulasi *molecular docking*. Setelah proses minimisasi selesai, ligan disimpan kembali dalam format .pdb dan digunakan sebagai input pada tahap *docking*.

c. Pengambilan dan Preparasi Protein

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah RNA polymerase subunit beta (*rpoB*) dari *Mycobacterium tuberculosis*. Struktur tiga dimensi protein diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) melalui situs RCSB PDB (<https://www.rcsb.org>) dengan kode PDB ID: 5UHB, yang dipilih karena merupakan struktur kristalografi *rpoB* yang terko-kristalisasi dengan rifampisin sehingga memungkinkan identifikasi sisi aktif protein serta validasi metode *molecular docking* melalui proses *redocking*. Struktur protein yang telah diunduh kemudian dipreparasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer dengan menghilangkan ligan asli (native ligand), molekul air, serta komponen non-esensial lainnya melalui menu Hierarchy → Water dan Hierarchy → HETATM, kemudian dilakukan penghapusan (delete) untuk memastikan tidak adanya gangguan pada proses *docking*. Selanjutnya, protein yang telah dibersihkan disimpan dalam format .pdb dan diproses menggunakan PyRx melalui menu Open Babel untuk dilakukan minimisasi energi sehingga

diperoleh struktur protein yang lebih stabil sebelum digunakan sebagai makromolekul pada proses *docking*.

d. Persiapan protein *rpoB* Mutan

Proses mutasi diawali dengan membuka struktur protein *rpoB* normal (PDB ID: 5UHB) yang telah melalui tahap preparasi, kemudian dilakukan identifikasi residu asam amino target melalui tampilan sekuens protein dengan memastikan keberadaan residu serin (SER) pada posisi 531. Selanjutnya, mutasi dilakukan menggunakan fitur Tools → Protein → Mutate Residue dengan mengganti residu serin pada posisi 531 menjadi leusin (LEU). Proses ini menghasilkan struktur protein *rpoB* mutan Ser531Leu yang selanjutnya digunakan pada tahap analisis dan *molecular docking*.

e. Validasi *Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan melalui proses *redocking* menggunakan ligan asli (native ligand) yang terikat pada struktur protein *rpoB*. Struktur protein *rpoB* diperoleh dari RCSB Protein Data Bank dan dibuka menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer untuk mengidentifikasi ligan asli yang terko-kristalisasi. Ligan asli kemudian dipisahkan dari struktur protein dan disimpan secara terpisah dalam format .pdb, sedangkan protein tanpa ligan disimpan sebagai reseptor. Selanjutnya, protein disiapkan sebagai makromolekul dan ligan asli dimasukkan sebagai ligan pada PyRx 0.8. Preparasi ligan dilakukan menggunakan Open Babel dengan mengonversi ligan ke dalam format PDBQT sebelum proses *docking*.

Proses *redocking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina pada PyRx dengan menentukan posisi pengikatan berdasarkan lokasi ligan asli pada sisi aktif protein dan pengaturan grid box yang disesuaikan dengan posisi tersebut. Hasil *redocking* kemudian divisualisasikan menggunakan PyMOL dengan memuat struktur ligan asli dan hasil *docking*. Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dihitung untuk membandingkan kesesuaian posisi ligan hasil *docking* dengan ligan kristalografi. Metode *docking* dinyatakan valid apabila nilai RMSD $\leq 2 \text{ \AA}$, yang menunjukkan bahwa parameter *docking* yang digunakan mampu mereproduksi posisi ligan asli dengan baik.

f. *Molecular Docking*

Molecular docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina yang terintegrasi dalam PyRx 0.8 untuk mengevaluasi afinitas ikatan antara senyawa

uji dan protein *rpoB* normal serta *rpoB* mutan. Seluruh senyawa dimuat ke dalam PyRx dan disimpan sebagai ligan, sedangkan protein target disiapkan sebagai makromolekul. Preparasi ligan dan protein dilakukan melalui Open Babel dengan proses minimisasi energi, kemudian seluruh ligan dikonversi ke dalam format PDBQT sebelum dilakukan *docking*. Proses *docking* dijalankan melalui Vina Wizard dengan penentuan grid box berdasarkan sisi aktif protein dan ukuran grid box sebesar $22 \times 23 \times 25 \text{ \AA}$, serta nilai exhaustiveness sebesar 8. Parameter default AutoDock Vina lainnya digunakan selama proses *docking*. Hasil *molecular docking* berupa nilai binding affinity disimpan dalam format .csv untuk selanjutnya dianalisis.

g. Visualisasi Hasil *Docking*

Visualisasi hasil *molecular docking* dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer untuk menganalisis pose pengikatan ligan pada protein target. Kompleks protein–ligan hasil *docking* dimuat ke dalam perangkat lunak, kemudian dilakukan pengaturan tampilan protein dan ligan untuk mengamati posisi ligan pada sisi aktif protein. Selanjutnya, dilakukan analisis interaksi ligan–protein dengan menetapkan protein sebagai reseptor dan ligan sebagai ligan guna mengidentifikasi jenis interaksi yang terbentuk. Hasil analisis ditampilkan dalam bentuk visualisasi tiga dimensi serta diagram interaksi dua dimensi (2D interaction diagram) yang menunjukkan residu asam amino yang terlibat dalam pengikatan ligan. Visualisasi dan diagram interaksi tersebut digunakan sebagai dasar dalam interpretasi hasil *molecular docking*.

h. Profil Toksisitas

Prediksi toksisitas senyawa uji dilakukan menggunakan tautan ProTox-3 (<https://tox.charite.de/protox3/>). Struktur senyawa dimasukkan dalam bentuk SMILES untuk dilakukan prediksi toksisitas secara *in silico*. Parameter toksisitas yang diamati meliputi kelas toksisitas (Toxicity Class I–VI), nilai LD₅₀ (mg/kg), serta prediksi organ target toksisitas (organ toxicity). Hasil prediksi toksisitas selanjutnya dianalisis untuk menilai tingkat keamanan senyawa uji serta kelayakannya sebagai kandidat agen antituberkulosis, kemudian disajikan dalam bentuk tabel untuk dianalisis lebih lanjut..

i. Profil Farmakokinetik dan *Drug-likeness*

Prediksi profil farmakokinetik dan *drug-likeness* senyawa uji dilakukan menggunakan platform daring SwissADME (<https://www.swissadme.ch/>).

Struktur senyawa dimasukkan dalam bentuk SMILES untuk dianalisis secara *in silico*. Parameter farmakokinetik dan *drug-likeness* yang diamati meliputi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), serta kesesuaian senyawa terhadap aturan *drug-likeness*. Hasil prediksi selanjutnya dianalisis untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral serta potensi bioavailabilitas dan risiko interaksi obat, kemudian disajikan dalam bentuk tabel untuk dianalisis lebih lanjut.

3.8. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan mengevaluasi nilai energi ikatan yang diperoleh dari hasil *molecular docking* menggunakan perangkat lunak PyRx. Selanjutnya, senyawa yang terpilih dianalisis lebih lanjut melalui prediksi profil farmakokinetik dan evaluasi drug likeness dengan aturan Lipinski rule of five menggunakan SwissADME. Seluruh hasil disajikan dalam bentuk tabel untuk dianalisis secara deskriptif.

3.9. Etika Penelitian

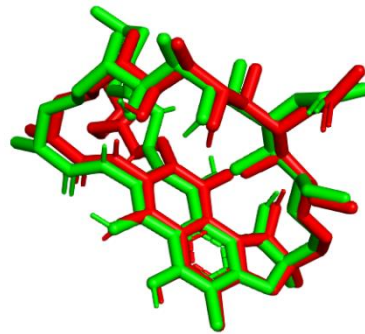
Penelitian ini merupakan penelitian komputasional (*in silico*) yang tidak melibatkan subjek manusia, hewan, maupun bahan biologis. Oleh karena itu, penelitian ini tidak memerlukan ethical clearance. Meskipun demikian, penelitian tetap dilaksanakan dengan menjunjung tinggi integritas dan keabsahan data.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian mengenai potensi senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) sebagai antituberkulosis dalam studi *in silico* telah dilaksanakan pada bulan Oktober-Desember 2025 dan mendapatkan hasil sebagai berikut.

4.1.1. Hasil Validasi *Docking*



Gambar 6. Hasil validasi *docking*

Validasi *docking* dilakukan untuk memastikan bahwa metode *molecular docking* yang digunakan dalam penelitian ini memiliki tingkat akurasi yang baik dan mampu mereproduksi posisi ligan asli pada protein target. Proses validasi dilakukan dengan cara melakukan *redocking* ligan asli (*native ligand*) ke dalam sisi aktif protein target setelah ligan tersebut dikeluarkan dari struktur kristalnya. Hasil *redocking* kemudian dibandingkan dengan posisi ligan pada struktur kristalografi menggunakan parameter RMSD.

Berdasarkan hasil validasi yang ditunjukkan pada Gambar 6, diperoleh nilai RMSD sebesar 1,344 Å. Nilai $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan memiliki tingkat keandalan yang baik dan mampu memprediksi posisi ikatan ligan dengan akurasi yang dapat diterima (Ramírez & Caballero, 2018). Dengan demikian, parameter *docking* yang digunakan dalam penelitian ini dinyatakan valid dan dapat digunakan untuk analisis lebih lanjut terhadap interaksi antara senyawa potensial *Phyllanthus niruri* dan target *rpoB*.

4.1.2. Hasil *molecular docking* dan visualisasi senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) terhadap *rpoB* normal SER531

Setelah dilakukan validasi *docking* dan didapatkan metode *docking* sudah valid, selanjutnya dilanjutkan proses *docking* molekular dengan menggunakan perangkat lunak *PyRx*. *Docking* dilakukan antara ligan pilihan dan rifampicin

sebagai pembanding terhadap protein target. Parameter yang diamati pada proses ini adalah nilai energi ikatan masing-masing senyawa. Hasil dari energi ikatan/*binding affinity* terdapat pada tabel 4.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji mampu berikatan dengan protein *rpoB* normal dengan nilai *binding affinity* negatif. Apigenin-7-rutinoside-4'-transcafeate menunjukkan nilai afinitas paling rendah (paling stabil), diikuti oleh corilagin dan kaempferol-4'-rhamnoside. Nilai afinitas seluruh senyawa bahkan lebih baik dibandingkan rifampisin sebagai ligan kontrol.

Tabel 4. Hasil *docking* dan visualisasi terhadap *rpoB* normal SER531 senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*)

No	Ligand	Binding affinity (kcal/mol)	Jenis interaksi dan residu asam amino	
			Jenis Interaksi	Residu Asam Amino
1.	Quercetin	-9.5	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Glu88, Glu383
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg377, Arg310
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Gln386, Gly510
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	-
2.	Rutin	-8.9	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Asp637, Glu162, Glu645
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg633
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Gly639
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	Ile636, Val641, Val642, Val643, Ala644
3.	Corilagin	-10.8	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Glu754
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Lys123, Arg673, Arg677
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Tyr872
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	-
4.	Kaempferol-4'-rhamnoside	-10.5	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Asp368, Asp369
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Lys318, Lys319
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Pro364
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	-
5.	Apigenin-7-rutinoside-4'-transcafeate	-11.0	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Glu92, Asp307
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg390, Arg379, Arg377, Arg310, Arg208
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Asn387, Thr380
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	Trp63, Pro460, Ala309
6.	Rifampicin	-8.8	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Asp55, Glu162, Glu645
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg69
			Hidrofilik: <i>polar</i>	-
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	-

4.1.3. Hasil *molecular docking* dan visualisasi senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) terhadap *rpoB* mutasi LEU531

Pada protein *rpoB* mutasi Leu531, seluruh senyawa tetap menunjukkan kemampuan berikatan dengan nilai binding affinity negatif. Kaempferol-4'-rhamnoside dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate menunjukkan afinitas ikatan yang lebih baik dibandingkan rifampisin, yang mengindikasikan potensi kedua senyawa tersebut dalam mengatasi resistensi rifampisin. Hasil nilai binding affinity dan visualisasi interaksi masing-masing senyawa terhadap *rpoB* mutasi Leu531 disajikan secara rinci pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil docking dan visualisasi senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) terhadap *rpoB* mutasi Leu531

No	Ligand	Binding affinity (kcal/mol)	Jenis interaksi dan residu asam amino	
			Jenis Interaksi	Residu Asam Amino
1.	Quercetin	-9.5	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Asp124
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Lys674, Arg851
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Tyr872
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	-
2.	Rutin	-8.1	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Asp79
			Hidrofilik: <i>basic</i>	-
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Thr380
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	Val80, Val83, Trp63, Trp70, Phe509, Pro508
3.	Corilagin	-9.1	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Glu162
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg671, Arg673
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Gln686, Gly639
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	Val641, Val642, Val643
4.	Kaempferol-4'-rhamnoside	-10.4	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Asp79
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg310
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Asn81
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	Trp63, Pro508No
5	Apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeat	-10.4	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Glu754
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg671, Arg673, Arg677, Lys123
			Hidrofilik: <i>polar</i>	Gly639, Asn679, Tyr872
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	Val642, Ala676
6.	Rifampicin	-9.5	Hidrofilik: <i>acidic</i>	Asp55, Glu645
			Hidrofilik: <i>basic</i>	Arg69
			Hidrofilik: <i>polar</i>	-
			Hidrofobik: <i>greasy</i>	-

4.1.4. Hasil prediksi drug-likeness senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*)

Prediksi *drug-likeness* senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) dilakukan secara *in silico* menggunakan SwissADME. Struktur molekul masing-masing ligan diperoleh dalam format SMILES yang diambil dari database PubChem dan kemudian dimasukkan ke dalam kolom input pada laman SwissADME. Selanjutnya, analisis dijalankan dengan menekan tombol “Run” untuk memperoleh hasil prediksi parameter drug-likeness berdasarkan Lipinski’s Rule of Five.

Prediksi ini meliputi berat molekul tidak lebih dari 500 dalton, memiliki lipofilisitas yang tinggi (dinyatakan dengan log P tidak lebih dari 5), donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 serta refraktivitas molar harus diantara 40 – 130 (Lipinski, 2004)

Hasil prediksi menunjukkan bahwa quercetin memenuhi seluruh kriteria Lipinski tanpa pelanggaran, sedangkan kaempferol-4'-rhamnoside menunjukkan satu pelanggaran. Senyawa corilagin, rutin, dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcafeate menunjukkan lebih dari dua pelanggaran sehingga diprediksi memiliki keterbatasan sebagai kandidat obat oral. Hasil prediksi drug-likeness senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) berdasarkan parameter Lipinski’s Rule of Five disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil prediksi drug-likeness

No	Ligan	Berat molekul (g/mol)	H-Bond Donor	H-Bond Acceptor	Log P	Refraktivitas Molar	Jumlah Pelanggaran
1.	Quercetin	302.24	5	7	1.23	78.03	Yes; 0 violation
2.	Corilagin	634.45	11	18	-0.78	141.85	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5
3.	Rutin	610.52	10	16	-1.51	141.38	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5
4	Kaempferol 4 rhamnoside	432.38	6	10	0.60	106.97	Yes; 1 violation: NHorOH>5
5	Apigenin-7-rutinoside-4'-trans-cafeate	740.66	9	17	0.52	180.47	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5

4.1.5 Hasil prediksi toksisitas senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*)

Prediksi toksisitas senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) dilakukan secara *in silico* menggunakan ProTox-II dengan memasukkan struktur ligan dalam format SMILES pada menu *Tox Prediction*. Parameter toksisitas yang dianalisis meliputi nilai LD₅₀ (mg/kg berat badan) dan kelas toksisitas (Toxicity Class I–VI) berdasarkan Global Harmonized System (GHS), serta prediksi organ target toksisitas. Selain itu, evaluasi toksisitas juga mencakup potensi hepatotoksitas, mutagenisitas (uji Ames), karsinogenisitas, dan imunotoksitas yang mengacu pada OECD Test Guidelines (OECD, 2019). Seluruh hasil prediksi toksisitas yang diperoleh selanjutnya disajikan dalam bentuk tabel pada bagian hasil uji toksisitas.

Parameter ini digunakan untuk memprediksi potensi efek toksik akut dari senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*), seperti risiko keracunan, kematian, atau kerusakan organ dalam jangka pendek. Berdasarkan hasil prediksi ProTox-II, nilai LD₅₀ dan kelas toksisitas menunjukkan bahwa quercetin memiliki tingkat toksisitas akut sedang dengan klasifikasi kelas 3, sedangkan corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside, dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate tergolong dalam kelas toksisitas 5 yang mengindikasikan toksisitas akut rendah. Nilai LD₅₀ yang relatif lebih tinggi pada sebagian besar senyawa menunjukkan bahwa dosis yang diperlukan untuk menimbulkan efek toksik akut cukup besar, sehingga secara umum senyawa-senyawa tersebut diprediksi memiliki tingkat keamanan akut yang lebih baik dibandingkan quercetin. Selain itu, seluruh senyawa diprediksi tidak bersifat hepatotoksik, meskipun menunjukkan variasi pada parameter karsinogenik, mutagenik, dan imunotoksik.

Prediksi toksisitas senyawa uji menggunakan ProTox-III dilakukan berdasarkan pendekatan machine learning yang mengombinasikan kemiripan struktur kimia, identifikasi fragmen molekul toksik (toxicophore), serta data toksisitas eksperimental dari berbagai basis data toksikologi. Prediksi potensi mutagenik dan karsinogenik ditentukan melalui pemodelan hubungan struktur–aktivitas (QSAR) dengan membandingkan struktur senyawa uji terhadap senyawa referensi yang telah diketahui memiliki aktivitas mutagenik atau karsinogenik. Hasil prediksi kemudian diklasifikasikan dalam kategori aktif atau inaktif berdasarkan probabilitas toksisitas yang dihasilkan oleh model (Banerjee et al., 2018).

Hasil prediksi toksisitas senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) berdasarkan parameter LD₅₀, kelas toksisitas, dan organ target toksisitas disajikan pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil prediksi toksisitas

No	Ligan	LD50 (mg/kg)	Kelas Toksitas	Hepato- toksisitas	Karsino- genik	Muta- genik	Imuno- toksik
1.	Quercetin	159	3	Inaktif	Aktif	Aktif	Inaktif
2.	Corilagin	2260	5	Inaktif	Inaktif	Inaktif	Aktif
3.	Rutin	5000	5	Inaktif	Inaktif	Inaktif	Aktif
4.	Kaempferol 4'- rhamnoside	5000	5	Inaktif	Aktif	Inaktif	Aktif
5.	Apigenin-7- rutinoside-4'- trans- caffeate	5000	5	Inaktif	Inaktif	Inaktif	Aktif

4.1.6. Hasil prediksi farmakokinetik senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*)

Profil farmakokinetik adalah penilaian tentang bagaimana suatu senyawa atau obat bekerja dalam tubuh, mencakup empat proses utama yang terjadi setelah obat diberikan yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Evaluasi farmakokinetik dilakukan menggunakan SwissADME yang menyediakan penilaian terhadap ADME (Daina *et al.*, 2017).

Quercetin menunjukkan absorpsi gastrointestinal tinggi, sedangkan senyawa lainnya memiliki absorpsi rendah. Seluruh senyawa diprediksi tidak permeabel terhadap blood–brain barrier. Interaksi dengan enzim CYP menunjukkan bahwa quercetin berpotensi menghambat beberapa isoenzim utama, sedangkan ligan lainnya relatif tidak menunjukkan inhibisi. Hasil prediksi profil farmakokinetik senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) berdasarkan parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) disajikan pada tabel 8.

Tabel 8. Hasil prediksi farmakokinetik

No	Ligan	GI Absorp- tion	P-gp subs- trat	VDss	BBB permeant	CYP3A4 inhibitor	CYP3A4 substrat	Total CI
1.	Quercetin	High	No	1.559	No	No	No	0.407
2.	Corilagin	Low	Yes	0.462	No	No	No	0.229
3.	Rutin	Low	Yes	1.663	No	No	No	-0.369
4.	Kaempferol 4 rhamnoside	Low	No	1.613	No	No	No	0.469
5.	Apigenin-7- rutinoside-4'- trans-caffeate	Low	Yes	0.011	No	No	No	Not predic- ted

4.2. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan secara *in silico*, berupa pendekatan berbasis komputer untuk memprediksi potensi interaksi suatu molekul beserta sifatnya tanpa perlu melakukan uji eksperimental

4.2.1. Perbandingan Afinitas Ikatan *rpoB* Normal dan Mutan

Protein *rpoB* merupakan subunit β dari RNA polymerase *Mycobacterium tuberculosis* yang memiliki peran krusial dalam proses transkripsi RNA. Protein ini dikenal sebagai target utama obat rifampisin, sehingga *rpoB* banyak digunakan sebagai target pada studi *in silico* untuk penemuan kandidat obat antituberkulosis baru. Penghambatan *rpoB* normal dapat mengganggu sintesis RNA bakteri dan menyebabkan terhambatnya pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* (Campbell *et al.*, 2005; Lin *et al.*, 2017).

Perbandingan afinitas ikatan antara senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) terhadap protein *rpoB* normal dan *rpoB* mutan Ser531Leu dilakukan untuk mengidentifikasi potensi senyawa sebagai kandidat antituberkulosis, khususnya pada kondisi resistensi rifampisin. Parameter *binding affinity* digunakan sebagai indikator kestabilan ikatan ligan–reseptor, di mana nilai yang lebih rendah menunjukkan prediksi interaksi yang lebih stabil (Pratama *et al.*, 2023). Hasil *docking* molekuler menunjukkan bahwa seluruh senyawa aktif *Phyllanthus niruri* memiliki nilai binding affinity negatif, yang menandakan bahwa semua senyawa mampu berikatan secara spontan dengan protein *rpoB* (Pagadala *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wong *et al.* (2022) terdapat beberapa klasifikasi nilai energi ikatan. Jika nilai energi ikatan < -7 Kkal/mol dikelompokkan sebagai ikatan yang kuat. Jika energi ikatan < -5 hingga ≥ -7 Kkal/mol termasuk ikatan sedang. Jika energi ikatan > -5 Kkal/mol dianggap tidak terikat secara signifikan.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa mutasi Ser531Leu memberikan pengaruh yang bervariasi terhadap afinitas ikatan senyawa aktif daun meniran. Senyawa quercetin menunjukkan nilai *binding affinity* yang relatif stabil pada *rpoB* normal dan mutan, masing-masing sebesar $-9,5$ kcal/mol. Temuan ini mengindikasikan bahwa quercetin memiliki fleksibilitas struktur yang memungkinkan adaptasi terhadap perubahan residu target. Namun demikian, afinitas quercetin masih berada di bawah beberapa senyawa lain yang diuji, sehingga potensinya sebagai

kandidat utama perlu dipertimbangkan bersama parameter lain seperti farmakokinetik dan toksisitas.

Sebaliknya, senyawa rutin dan corilagin mengalami penurunan kemampuan afinitas. Rutin menunjukkan perubahan dari $-8,9$ kcal/mol menjadi $-8,1$ kcal/mol, sedangkan corilagin mengalami perubahan dari $-10,8$ kcal/mol menjadi $-9,1$ kcal/mol. Penurunan afinitas ikatan yang terjadi pada beberapa senyawa aktif daun meniran menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut cukup sensitif terhadap perubahan struktur protein akibat mutasi Ser531Leu. Hal ini dapat dijelaskan karena sebagian besar mutasi yang menyebabkan resistensi rifampisin memang terjadi pada daerah *rifampicin resistance-determining region* (RRDR) pada gen *rpoB*, dengan kodon 531 sebagai salah satu lokasi mutasi yang paling sering dilaporkan pada isolat *Mycobacterium tuberculosis* resisten rifampisin. Mutasi pada residu-residu yang berada di sekitar kantong ikatan rifampisin diketahui dapat mengubah struktur daerah aktif RNA polimerase, sehingga berpotensi memengaruhi kestabilan ikatan ligan (Zaw *et al.*, 2018).

Selain itu, secara struktural, perubahan residu serin yang bersifat polar menjadi leusin yang bersifat nonpolar pada posisi tersebut dapat menyebabkan hilangnya ikatan hidrogen penting dan munculnya hambatan sterik (*steric hindrance*) di dalam kantong ikatan. Kondisi ini membuat ligan yang sangat bergantung pada interaksi polar menjadi kurang stabil ketika berikatan dengan *rpoB* mutan, sehingga nilai afinitas ikatannya menurun. Mekanisme ini telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya dan dapat menjelaskan hasil *docking* dalam penelitian ini, di mana beberapa senyawa aktif daun meniran menunjukkan penurunan kestabilan ikatan terhadap *rpoB* mutan Ser531Leu (Soidah *et al.*, 2026).

Senyawa kaempferol-4'-rhamnoside dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate menunjukkan hasil yang lebih menjanjikan karena mampu mempertahankan afinitas ikatan yang tinggi pada kedua kondisi protein. Kaempferol-4'-rhamnoside memiliki nilai *binding affinity* sebesar $-10,5$ kcal/mol pada *rpoB* normal dan $-10,4$ kcal/mol pada *rpoB* mutan, sedangkan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate menunjukkan nilai $-11,0$ kcal/mol pada *rpoB* normal dan $-10,4$ kcal/mol pada *rpoB* mutan. Temuan ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut relatif tidak terdampak secara signifikan oleh mutasi Ser531Leu, sehingga berpotensi berperan sebagai inhibitor *rpoB* pada strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin.

Rifampisin sebagai ligan pembanding menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar $-8,8$ kcal/mol pada *rpoB* normal dan $-9,5$ kcal/mol pada *rpoB* mutan. Hasil *docking* menunjukkan bahwa rifampisin memiliki nilai afinitas ikatan yang lebih baik pada *rpoB* mutan dibandingkan *rpoB* normal. Namun, hasil ini tidak dapat langsung diartikan sebagai peningkatan efektivitas rifampisin. Rifampisin bekerja dengan cara menghambat RNA polimerase melalui pengikatan pada jalur pemanjangan RNA, sehingga posisi dan orientasi pengikatan sangat berperan dalam aktivitas penghambatan. Mutasi Ser531Leu dapat mengubah bentuk kantong ikatan *rpoB*, sehingga rifampisin masih dapat berikatan dengan energi yang relatif stabil, tetapi dengan orientasi yang kurang optimal untuk menghambat aktivitas RNA polimerase (Zhang *et al.*, 2019). Oleh karena itu, meskipun nilai afinitas ikatan secara energi tampak meningkat, kemampuan rifampisin dalam menghambat proses transkripsi tetap menurun.

4.2.2. Analisis Interaksi dan Visualisasi Docking Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau terhadap *rpoB*

Selain digunakan untuk menentukan nilai energi ikatan (*binding affinity*), metode *molecular docking* juga dapat dimanfaatkan untuk menganalisis visualisasi pengikatan ligan terhadap protein target melalui identifikasi residu asam amino yang terlibat dalam interaksi ligan–reseptor. Analisis residu asam amino dilakukan untuk mengetahui jenis dan pola interaksi yang terbentuk antara ligan dan protein target menggunakan perangkat lunak Discovery Studio. Pada bagian ini, analisis difokuskan pada perbandingan residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan uji, yaitu senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*), dan ligan kontrol, yaitu rifampisin. Kesamaan residu asam amino serta jenis interaksi antara ligan uji dan ligan kontrol dapat digunakan sebagai bentuk validasi awal yang menunjukkan bahwa ligan uji menempati kantong ikatan yang relevan dan berpotensi memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan ligan kontrol (Apriyani, 2023).

Pada *rpoB* normal (Ser531), sebagian besar senyawa aktif daun meniran membentuk interaksi hidrofilik yang dominan dengan residu asam amino bermuatan asam, seperti glutamat (Glu) dan aspartat (Asp), serta residu bermuatan basa, seperti arginin (Arg) dan lisin (Lys). Senyawa quercetin dan rutin, misalnya, menunjukkan interaksi polar yang cukup banyak, yang mengindikasikan bahwa kestabilan ikatan pada *rpoB* normal sangat dipengaruhi oleh keberadaan ikatan hidrofilik. Selain itu, beberapa senyawa juga membentuk interaksi hidrofobik

tambahan dengan residu nonpolar di sekitar kantong ikatan, yang berperan dalam menstabilkan posisi ligan di dalam protein (Patil *et al.*, 2010).

Berdasarkan hasil visualisasi *docking* pada *rpoB* normal, rutin menunjukkan kesamaan beberapa residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan kontrol rifampisin, yaitu Glu162 dan Glu645. Kesamaan residu asam amino ini mengindikasikan bahwa rutin dan rifampisin menempati area kantong ikatan yang berdekatan atau relevan pada protein *rpoB* normal. Hal tersebut dapat digunakan sebagai validasi awal bahwa rutin memiliki pola pengikatan yang serupa dengan rifampisin. Namun demikian, kesamaan residu asam amino ini tidak secara langsung menunjukkan efektivitas biologis yang sama, melainkan menggambarkan potensi rutin untuk berinteraksi dengan situs pengikatan penting pada *rpoB* normal.

Pada *rpoB* mutan Ser531Leu, pola interaksi yang terbentuk menunjukkan adanya pergeseran karakter ikatan dibandingkan dengan *rpoB* normal. Visualisasi *docking* memperlihatkan bahwa senyawa aktif daun meniran cenderung membentuk lebih banyak interaksi hidrofobik dengan residu nonpolar, seperti valin, alanin, dan triptofan. Perubahan ini sejalan dengan substitusi residu Ser531 yang bersifat polar menjadi Leu531 yang bersifat nonpolar, sehingga lingkungan kantong ikatan menjadi lebih hidrofobik (Zaw *et al.*, 2018). Akibatnya, senyawa dengan gugus nonpolar atau struktur aromatik yang relatif besar, seperti apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffaeate dan kaempferol-4'-rhamnoside, menunjukkan kemampuan adaptasi yang lebih baik dalam membentuk interaksi stabil pada *rpoB* mutan.

Selain itu, visualisasi *docking* menunjukkan bahwa sebagian senyawa mengalami perubahan orientasi pengikatan pada *rpoB* mutan dibandingkan *rpoB* normal. Perubahan orientasi ini dapat memengaruhi jumlah dan jenis interaksi yang terbentuk dengan residu asam amino di dalam kantong ikatan. Senyawa yang mampu mempertahankan kombinasi interaksi hidrofilik dan hidrofobik pada kedua kondisi protein cenderung menunjukkan nilai afinitas ikatan yang lebih stabil, sedangkan senyawa yang sangat bergantung pada interaksi polar mengalami penurunan kestabilan ikatan pada protein mutan (Patil *et al.*, 2010).

4.2.3. Pembahasan Hasil Prediksi Druglikeness Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*)

Berdasarkan hasil prediksi *drug-likeness* menggunakan Lipinski's Rule of Five, senyawa aktif daun meniran hijau (*Phyllanthus niruri*) menunjukkan variasi tingkat kelayakan sebagai kandidat obat oral. Evaluasi ini dilakukan dengan meninjau parameter fisikokimia utama yang digunakan dalam aturan Lipinski, meliputi berat molekul, nilai $\log P$, jumlah donor ikatan hidrogen, jumlah akseptor ikatan hidrogen, serta refraktivitas molar yang mencerminkan ukuran dan tingkat kepolaran molekul. Parameter-parameter tersebut secara umum digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis dan berkaitan dengan potensi bioavailabilitas oral pada tahap awal penemuan obat berbasis *in silico* (Doak *et al.*, 2014).

Berdasarkan hasil analisis aturan Lipinski, diperoleh bahwa quercetin merupakan satu-satunya senyawa yang memenuhi seluruh kriteria *rule of five* tanpa adanya pelanggaran. Hasil ini menunjukkan bahwa quercetin memiliki karakteristik fisikokimia yang paling mendukung sebagai kandidat obat oral dibandingkan senyawa uji lainnya. Parameter seperti berat molekul yang berada di bawah 500 g/mol serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang sesuai batas rekomendasi berperan penting dalam meningkatkan permeabilitas membran dan potensi absorpsi oral.

Senyawa kaempferol-4-rhamnoside masih tergolong cukup layak meskipun menunjukkan satu pelanggaran, yaitu jumlah donor ikatan hidrogen yang melebihi batas, yang dapat berdampak pada penurunan efisiensi absorpsi. Sementara itu, corilagin, rutin, dan apigenin-7-rutinoside-4'-trans-caffeate menunjukkan tiga pelanggaran utama, meliputi berat molekul yang tinggi serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang berlebihan. Kondisi tersebut mencerminkan tingkat kepolaran dan kompleksitas struktur molekul yang tinggi, sehingga berpotensi menghambat difusi pasif melalui membran lipid dan menurunkan bioavailabilitas oral. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa metabolit sekunder tumbuhan dengan struktur molekul besar dan sangat polar umumnya memiliki keterbatasan dalam aspek bioavailabilitas oral, meskipun memiliki aktivitas biologis yang signifikan (Ibeyaima *et al.*, 2025).

Dengan demikian, berdasarkan parameter *drug-likeness* menurut Lipinski's Rule of Five, quercetin dan kaempferol-4'-rhamnoside dapat dianggap sebagai

senyawa paling menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut pada tahap penelitian *in silico*. Namun demikian, perlu ditekankan bahwa evaluasi drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski hanya berfungsi sebagai metode skrining awal. Hasil ini belum dapat menggantikan evaluasi farmakokinetik lanjutan maupun pengujian eksperimental *in vitro* dan *in vivo*, yang tetap diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan senyawa secara biologis (Ivanović *et al.*, 2020).

4.2.4. Pembahasan Hasil Farmakokinetik Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*)

Absorpsi gastrointestinal (GI absorption) menggambarkan kemampuan suatu senyawa untuk diserap melalui epitel usus setelah pemberian oral dan merupakan penentu utama bioavailabilitas sistemik kandidat obat. Hasil pada tabel menunjukkan bahwa hanya quercetin yang diprediksi memiliki absorpsi GI tinggi, sedangkan corilagin, rutin, kaempferol-4-rhamnoside, dan apigenin-7-rutinoside-4'-trans-caffeate semuanya diprediksi memiliki absorpsi GI rendah. Kondisi ini mengindikasikan bahwa quercetin berpotensi lebih mudah diserap secara oral dan memiliki peluang bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan ligan-ligan lain dalam studi ini, sedangkan ligan berglikosida umumnya memiliki hambatan penetrasi epitel usus karena sifatnya yang lebih hidrofilik dan massa molekul besar. Temuan ini sejalan dengan ulasan terbaru yang menyatakan bahwa bioavailabilitas flavonoid secara umum sering rendah karena sifat fisikokimia yang membatasi penyerapan usus (Taldaev *et al.*, 2025).

Parameter P-glycoprotein (P-gp) substrate digunakan untuk memprediksi apakah suatu senyawa berpotensi mengalami efluks aktif oleh transporter P-gp di usus. Berdasarkan tabel, corilagin, rutin, dan apigenin-7-rutinoside-4'-trans-caffeate diprediksi sebagai substrat P-gp. Sebaliknya, quercetin dan kaempferol-4-rhamnoside yang bukan substrat P-gp memiliki keuntungan tambahan karena lebih kecil kemungkinannya dikeluarkan kembali ke lumen usus, sehingga berpotensi mempertahankan konsentrasi sistemik yang lebih baik (Finch & Pillans, 2014).

VD_{ss} (Steady state of volume distribution) adalah dosis total obat yang didistribusikan secara merata untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah. Volume Distribusi (VD_{ss}) dianggap rendah jika $\log VD_{ss} < -0,15$ dan jika $\log VD_{ss} > 0,45$. Perolehan nilai VD_{ss} yang semakin tinggi, maka

semakin banyak obat yang didistribusikan ke jaringan daripada plasma (Pires *et al.*, 2015). Berdasarkan data Tabel 7, ligan quercetin, corilagin, rutin dan kaempferol-4-rhamnoside menunjukkan VDss tinggi, yang mengindikasikan penyebaran yang lebih luas ke jaringan. Sementara itu, apigenin-7-rutinoside menunjukkan VDss rendah yang mencerminkan distribusi yang lebih terbatas dalam plasma. Perbedaan ini sejalan dengan literatur farmakokinetik yang menjelaskan bahwa senyawa dengan sifat lebih polar cenderung berada di plasma, sedangkan senyawa yang lebih lipofilik lebih mudah terdistribusi ke jaringan (Clarke and Marzinke, 2020).

Permeabilitas terhadap blood–brain barrier (BBB) menggambarkan kemampuan senyawa untuk menembus sawar darah otak dan mencapai sistem saraf pusat. Hasil pada tabel menunjukkan bahwa seluruh ligan yang diuji diprediksi tidak permeabel terhadap BBB. Profil ini menunjukkan bahwa ligan cenderung terdistribusi di jaringan perifer dan tidak mudah mencapai otak. Dari perspektif pengembangan obat, karakteristik ini dapat dianggap menguntungkan apabila target terapi berada di luar sistem saraf pusat karena dapat mengurangi potensi efek samping neurologis. Rendahnya permeabilitas BBB pada senyawa-senyawa ini sejalan dengan sifat fisikokimianya yang relatif polar dan bermassa molekul besar, yang diketahui menghambat difusi pasif melalui endotel kapiler otak (Wu *et al.*, 2023).

Metabolisme obat merupakan proses biotransformasi yang melibatkan perubahan struktur kimia senyawa di dalam tubuh dan umumnya dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Di antara berbagai isoenzim CYP, CYP3A4 dan CYP2D6 merupakan enzim yang paling dominan dan berperan besar dalam metabolisme obat secara klinis (Zanger and Schwab, 2013). Namun, keterlibatan suatu senyawa dalam jalur metabolisme CYP sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia, terutama lipofilisitas dan polaritas, yang menentukan kemampuan senyawa untuk berinteraksi dengan enzim dan menembus membran biologis (Latif, 2024). Berdasarkan hasil prediksi *in silico* pada penelitian ini, seluruh senyawa uji diprediksi bukan merupakan substrat maupun inhibitor CYP3A4. Hasil ini mengindikasikan bahwa metabolisme senyawa tersebut tidak bergantung pada jalur CYP3A4 dan berpotensi memiliki risiko interaksi obat yang rendah. Kondisi ini sejalan dengan literatur yang menyebutkan bahwa senyawa yang bersifat lebih polar atau bermassa molekul besar cenderung dimetabolisme melalui jalur

enzimatik lain di luar reaksi fase I CYP, atau melalui mekanisme eliminasi non-CYP (Zanger and Schwab, 2013; Latif, 2024).

Total clearance merupakan parameter yang mencerminkan laju eliminasi obat dari sirkulasi darah. Nilai clearance yang lebih besar menunjukkan bahwa obat dieliminasi lebih cepat sehingga konsentrasi dalam plasma menurun dengan lebih cepat, sedangkan nilai clearance yang lebih rendah mengindikasikan eliminasi yang lebih lambat dan keberadaan obat yang lebih lama di dalam darah. Hubungan ini didukung oleh studi simulasi yang melaporkan bahwa penurunan clearance menyebabkan peningkatan paparan obat dan memperlambat penurunan konsentrasi plasma (Follman and Morris, 2018). Berdasarkan data penelitian ini, quercetin menunjukkan nilai total clearance pada kisaran sedang, sehingga diperkirakan memiliki profil eliminasi yang lebih seimbang. Sebaliknya, rutin memiliki nilai total clearance yang rendah, yang mengindikasikan eliminasi yang lebih lambat dari tubuh. Sementara itu, apigenin-7-rutinoside tidak dapat diprediksi secara valid nilai total clearance-nya, yang menunjukkan keterbatasan model prediksi untuk senyawa dengan struktur yang sangat polar dan bermassa molekul besar. Dengan demikian, ditinjau dari parameter total clearance, quercetin menunjukkan profil eliminasi yang relatif lebih baik dibandingkan senyawa lainnya.

Berdasarkan hasil prediksi farmakokinetik, quercetin menunjukkan profil ADME yang paling seimbang dibandingkan senyawa aktif daun meniran hijau lainnya. Senyawa ini diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal tinggi, bukan substrat P-glycoprotein, distribusi jaringan yang luas (VDss tinggi), serta nilai total clearance pada kisaran sedang, yang mencerminkan eliminasi yang tidak terlalu cepat maupun terlalu lambat. Sebaliknya, senyawa lainnya umumnya menunjukkan keterbatasan pada aspek absorpsi dan/atau eliminasi, sedangkan apigenin-7-rutinoside-4'-trans-cafeate berada di luar rentang prediksi model untuk parameter ekskresi. Dengan demikian, ditinjau dari parameter farmakokinetik, quercetin dapat dipertimbangkan sebagai senyawa dengan profil paling menguntungkan pada tahap skrining *in silico*.

4.2.5. Pembahasan Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Aktif Daun Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri*)

Prediksi toksisitas *in silico* merupakan pendekatan awal yang umum digunakan untuk mengidentifikasi potensi risiko keamanan suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian eksperimental, dengan mengombinasikan data struktur kimia dan

model prediktif berbasis komputasi (Banerjee *et al.*, 2018). Parameter LD₅₀ secara luas digunakan untuk menilai toksisitas akut suatu senyawa, di mana nilai LD₅₀ yang lebih tinggi mengindikasikan tingkat toksisitas akut yang lebih rendah (United Nations, 2021). Pada tabel, quercetin memiliki nilai LD₅₀ sebesar 159 mg/kg dan termasuk dalam kelas toksisitas 3, yang menunjukkan toksisitas akut sedang. Sebaliknya, corilagin, rutin, kaempferol-4-rhamnoside, dan apigenin-7-rutinoside-4'-trans-caffeate memiliki nilai LD₅₀ yang jauh lebih tinggi (≥ 2260 –5000 mg/kg) dan tergolong kelas toksisitas 5, yang mengindikasikan toksisitas akut rendah sesuai dengan klasifikasi GHS (United Nations, 2021).

Evaluasi hepatotoksitas merupakan komponen penting dalam penilaian keamanan kandidat obat, mengingat hati berfungsi sebagai organ utama dalam metabolisme dan detoksifikasi xenobiotik sehingga memiliki kerentanan tinggi terhadap efek toksik senyawa obat. Oleh sebab itu, pendekatan prediksi hepatotoksitas secara *in silico* semakin banyak diterapkan sebagai metode skrining awal, karena memungkinkan identifikasi potensi toksisitas hati secara lebih cepat, efisien, dan ekonomis sebelum dilakukan pengujian eksperimental lanjutan. Berdasarkan hasil prediksi yang diperoleh, seluruh ligan dalam penelitian ini diperkirakan tidak bersifat hepatotoksik, sehingga menunjukkan profil keamanan awal yang cukup baik dari sisi fungsi hati (Choi *et al.*, 2024; Kim *et al.*, 2025).

Pada parameter karsinogenik dan mutagenik, terdapat perbedaan yang jelas antar ligan. Quercetin diprediksi bersifat karsinogenik dan mutagenik, sedangkan kaempferol-4-rhamnoside menunjukkan potensi karsinogenik tanpa sifat mutagenik. Sementara itu, corilagin, rutin, dan apigenin-7-rutinoside-4'-trans-caffeate diprediksi tidak bersifat karsinogenik maupun mutagenik. Kedua parameter ini penting karena berkaitan dengan potensi kerusakan genetik dan risiko kanker jangka panjang. Sifat mutagenik menunjukkan kemampuan suatu senyawa untuk menyebabkan perubahan pada materi genetik (DNA), yang apabila tidak diperbaiki dapat berkontribusi terhadap proses karsinogenesis, sedangkan sifat karsinogenik berkaitan dengan kemampuan senyawa dalam memicu pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol (Akkatangerhal & Dandagi, 2025).

Berdasarkan hasil prediksi, sebagian besar ligan menunjukkan aktivitas imunotoksik, yang mengindikasikan adanya potensi interaksi dengan sistem imun,

kecuali quercetin yang diprediksi tidak bersifat imunotoksik. Aktivitas imunotoksik pada senyawa alami tidak selalu bermakna negatif, karena banyak flavonoid dan polifenol diketahui memiliki efek imunomodulator, baik bersifat stimulatif maupun supresif, tergantung pada konteks biologis dan dosis yang digunakan (Calder, 2020).

Hasil prediksi toksisitas *in silico* menunjukkan bahwa senyawa aktif daun meniran hijau memiliki profil keamanan yang bervariasi. Quercetin tergolong memiliki toksisitas akut sedang berdasarkan nilai LD₅₀, sedangkan corilagin, rutin, kaempferol-4-rhamnoside, dan apigenin-7-rutinoside-4'-trans-caffeate menunjukkan toksisitas akut rendah. Seluruh senyawa diprediksi tidak bersifat hepatotoksik, namun terdapat perbedaan pada parameter genotoksitas, di mana quercetin diprediksi bersifat mutagenik dan karsinogenik, sementara sebagian besar senyawa lainnya tidak menunjukkan potensi tersebut. Selain itu, sebagian ligan diprediksi memiliki aktivitas imunotoksik, yang mengindikasikan perlunya evaluasi keamanan lanjutan. Secara keseluruhan, hasil ini menegaskan pentingnya pengujian lebih lanjut untuk memastikan keamanan senyawa sebelum pengembangan lebih lanjut.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Afinitas ikatan senyawa fitokimia quercetin, corilagin, rutin, kaempferol-4'-rhamnoside, dan apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate terhadap protein target *rpoB Mycobacterium tuberculosis* berhasil diprediksi melalui analisis *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Seluruh senyawa menunjukkan nilai *binding affinity* negatif terhadap *rpoB* normal maupun mutan Ser531Leu, yang menandakan kemampuan berikatan secara spontan dengan protein target. Di antara senyawa yang diuji, apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate dan kaempferol-4'-rhamnoside menunjukkan afinitas ikatan yang paling stabil pada kedua kondisi protein, sehingga berpotensi efektif terhadap strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin.
2. Analisis profil farmakokinetik dan toksisitas secara *in silico* menunjukkan adanya variasi karakteristik ADME dan keamanan antar senyawa. Quercetin memiliki profil farmakokinetik yang paling mendukung, ditandai dengan absorpsi gastrointestinal tinggi, bukan substrat P-glycoprotein, distribusi jaringan yang luas, serta nilai total clearance pada kisaran sedang. Namun, quercetin menunjukkan keterbatasan pada aspek toksisitas karena adanya prediksi potensi mutagenik dan karsinogenik. Sebaliknya, ligan lain memiliki absorpsi gastrointestinal rendah dan keterbatasan eliminasi, meskipun menunjukkan toksisitas akut yang lebih rendah dan tidak bersifat hepatotoksik.
3. Berdasarkan kombinasi afinitas ikatan terhadap protein *rpoB* serta profil farmakokinetik dan toksisitas, apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate dan kaempferol-4'-rhamnoside dapat dipertimbangkan sebagai kandidat agen antituberkulosis potensial dari sisi kestabilan interaksi dengan target *rpoB*. Sementara itu, quercetin menonjol sebagai senyawa dengan profil farmakokinetik paling seimbang, meskipun memerlukan perhatian lebih pada aspek keamanan. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar pemilihan senyawa prioritas untuk penelitian lanjutan melalui pendekatan eksperimental *in vitro* dan *in vivo*.

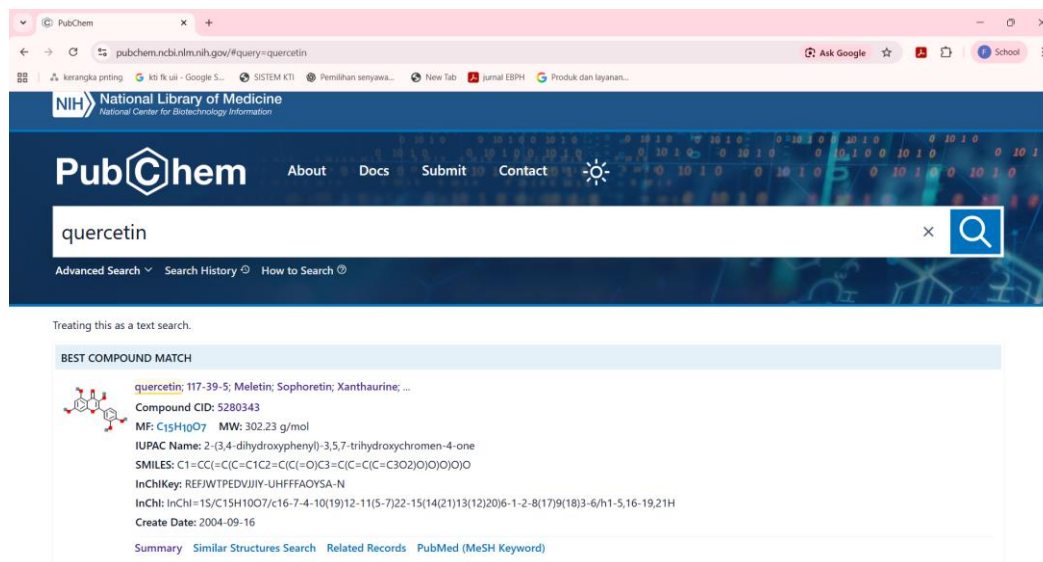
5.2 Saran

Berdasarkan hasil studi *in silico* yang telah dilakukan, peneliti memberikan saran untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut:

1. Penelitian ini masih terbatas pada pendekatan *in silico* yang memprediksi afinitas ikatan, profil farmakokinetik, dan toksisitas senyawa secara komputasi. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan berupa uji *in vitro*, *in vivo*, serta uji klinis untuk memastikan aktivitas biologis dan efektivitas senyawa apigenin-7-rutinoside-4'-transcaffeate, kaempferol-4'-rhamnoside, dan quercetin sebagai agen antituberkulosis terhadap protein target *rpoB* *Mycobacterium tuberculosis*.
2. Selain itu, perlu dilakukan penelitian terhadap senyawa fitokimia lain yang terkandung dalam *Phyllanthus niruri* selain lima senyawa yang diteliti dalam studi ini, serta eksplorasi target molekuler lain yang berperan dalam patogenesis dan resistensi tuberkulosis, sehingga hasil penelitian yang diperoleh dapat menjadi lebih komprehensif.

LAMPIRAN

a. Pengambilan dan seleksi senyawa aktif



PubChem
National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information


PubChem About Docs Submit Contact

quercetin

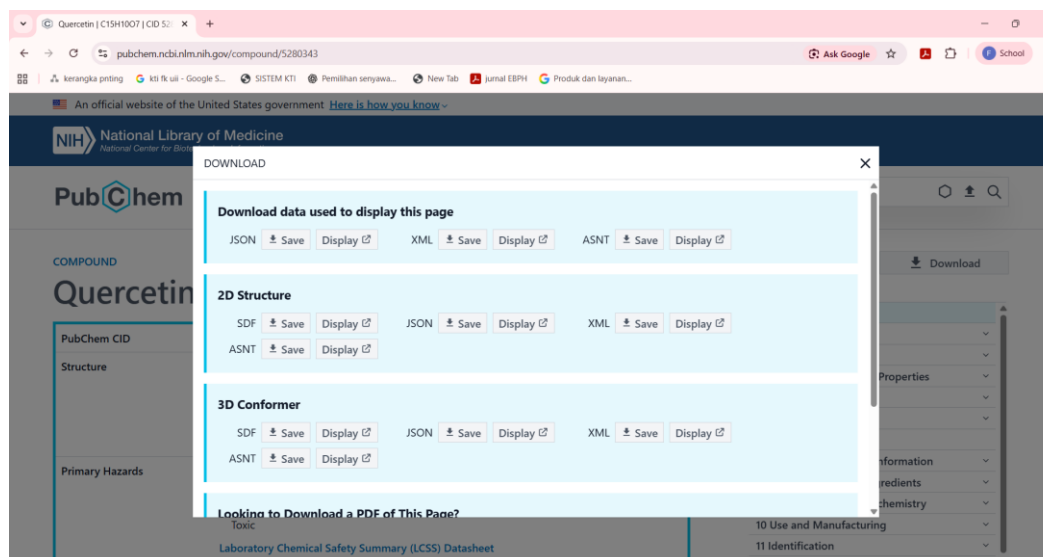
Advanced Search Search History How to Search

Treating this as a text search.

BEST COMPOUND MATCH

 quercetin; 117-39-5; Meletin; Sophoretin; Xanthaurine; ...
Compound CID: 5280343
MF: C₁₅H₁₀O₇ MW: 302.23 g/mol
IUPAC Name: 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one
SMILES: C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2)O)O)O)O
InChIKey: REEJWTPEDVJJIY-UHFFFAOYSA-N
InChI: InChI=1S/C15H10O7/c16-7-4-10(19)12-11(5-7)22-15(14(21)13(12)20)6-1-2-8(17)9(18)3-6/h1-5,16-19,21H
Create Date: 2004-09-16

Summary Similar Structures Search Related Records PubMed (MeSH Keyword)



Quercetin | C15H10O7 | CID 5280343

PubChem
National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

COMPOUND
Quercetin

PubChem CID
Structure
Primary Hazards

DOWNLOAD

Download data used to display this page

JSON Save Display XML Save Display ASNT Save Display

2D Structure

SDF Save Display JSON Save Display XML Save Display
ASNT Save Display

3D Conformer

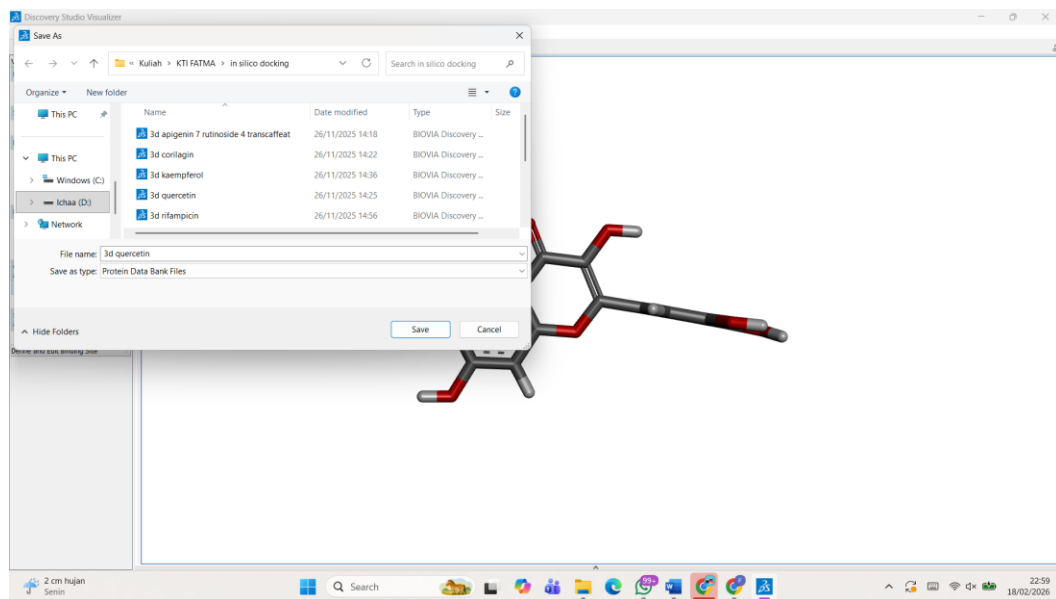
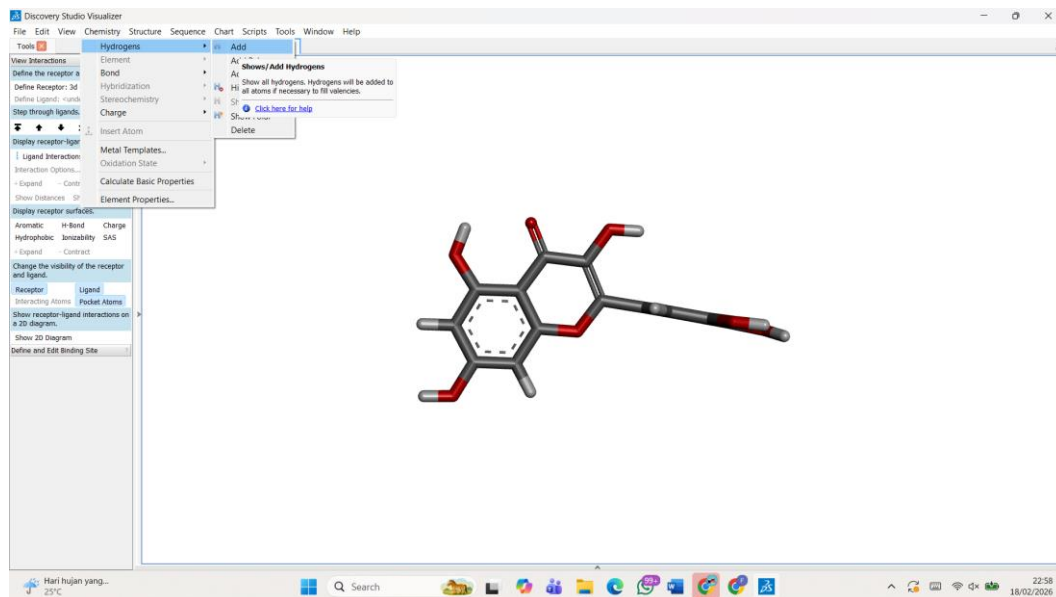
SDF Save Display JSON Save Display XML Save Display
ASNT Save Display

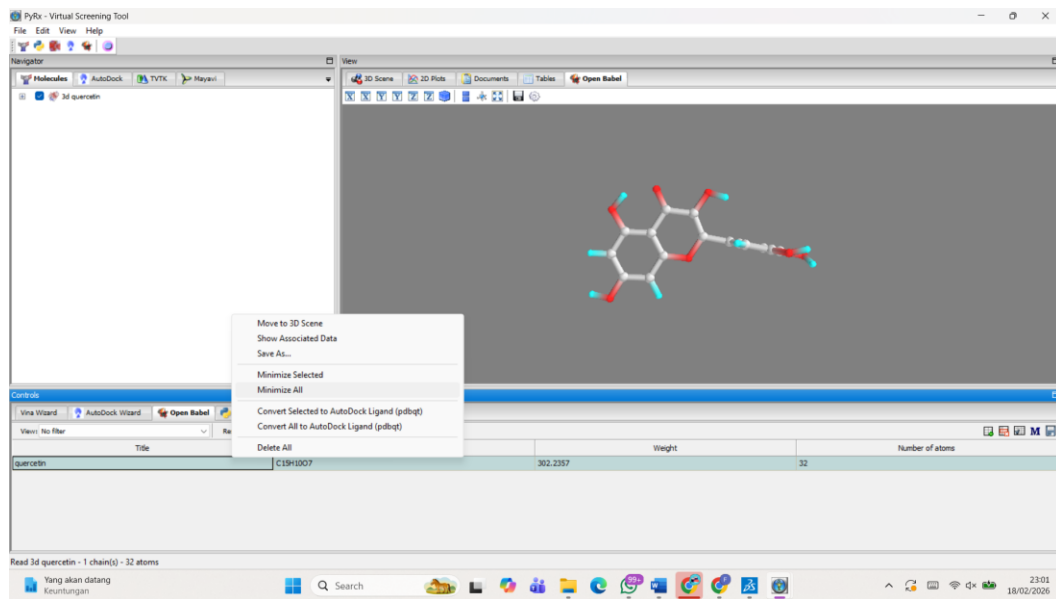
Looking to Download a PDF of This Page?

Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS) Datasheet

10 Use and Manufacturing
11 Identification

b. Preparasi Ligan





c. Pengambilan dan Preparasi Protein

RCSB PDB | 5UHB: Crystal stru...

Structure Summary Structure Annotations Experiment Sequence Genome Versions

Biological Assembly 1

5UHB | pdb_0005uhb

Crystal structure of Mycobacterium tuberculosis transcription initiation complex in complex with Rifampin

PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb5UHB/pdb> NAKB: 5UHB

Classification: TRANSCRIPTION/DNA/RNA

Organism(s): Mycobacterium tuberculosis H37Rv

Expression System: Escherichia coli 'BL21-Gold(DE3)pLysS AG

Mutation(s): No

Deposited: 2017-01-11 Released: 2017-04-12

Deposition Author(s): Lin, W., Das, K., Feng, Y., Ebright, R.H.

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 4.29 Å

R-Value Free: 0.267 (Depositor), 0.270 (DCC)

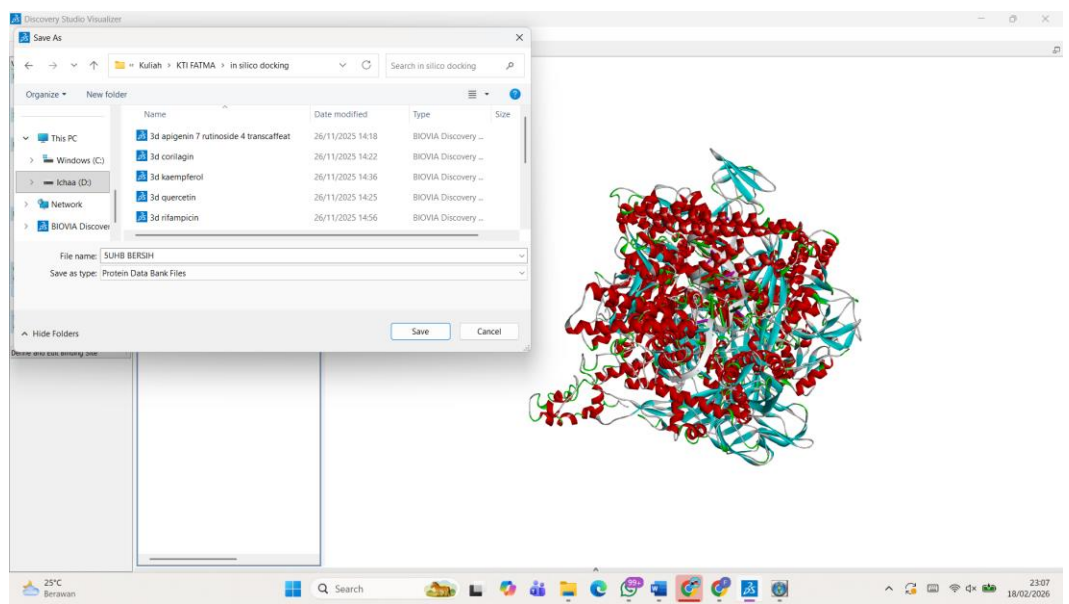
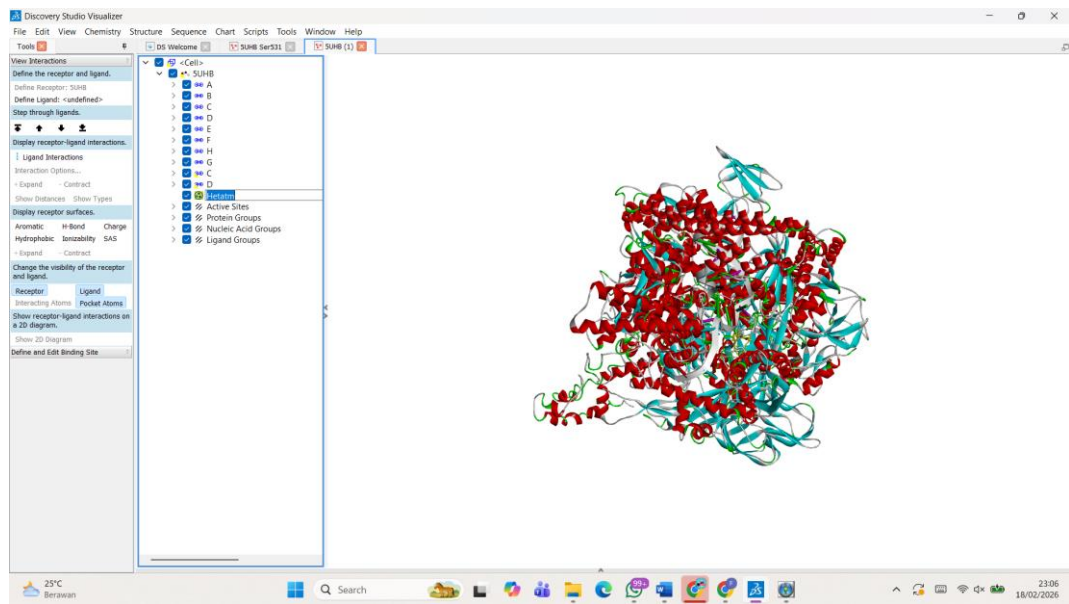
R-Value Work: 0.208 (Depositor), 0.210 (DCC)

wwPDB Validation

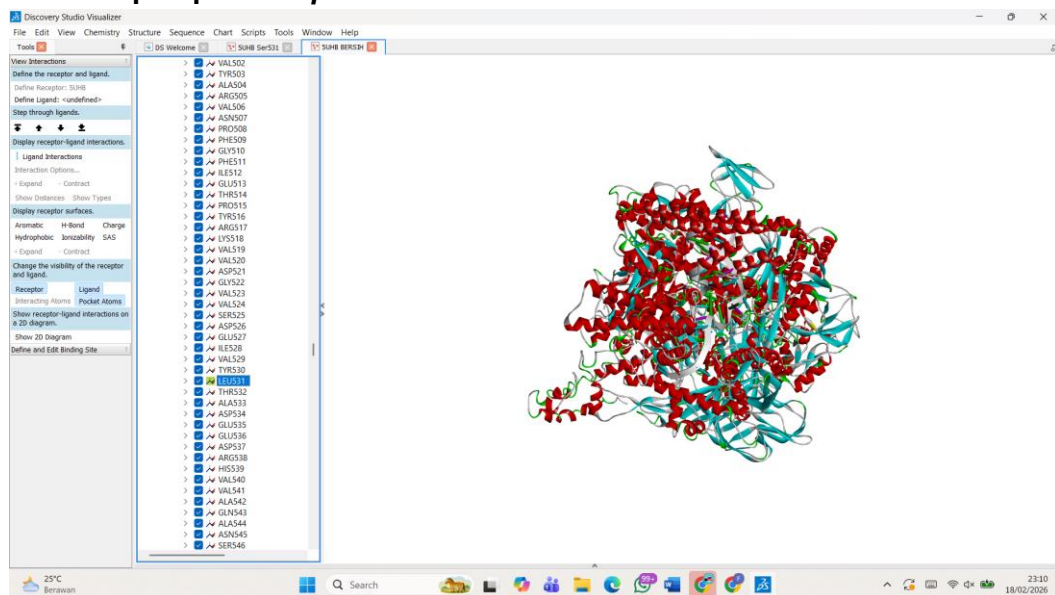
Metric	Percentile Ranks	Value
Rfree		0.265
Clashscore		7
Ramachandran outliers		0.5%
Sidechain outliers		1.5%

25°C Berawan

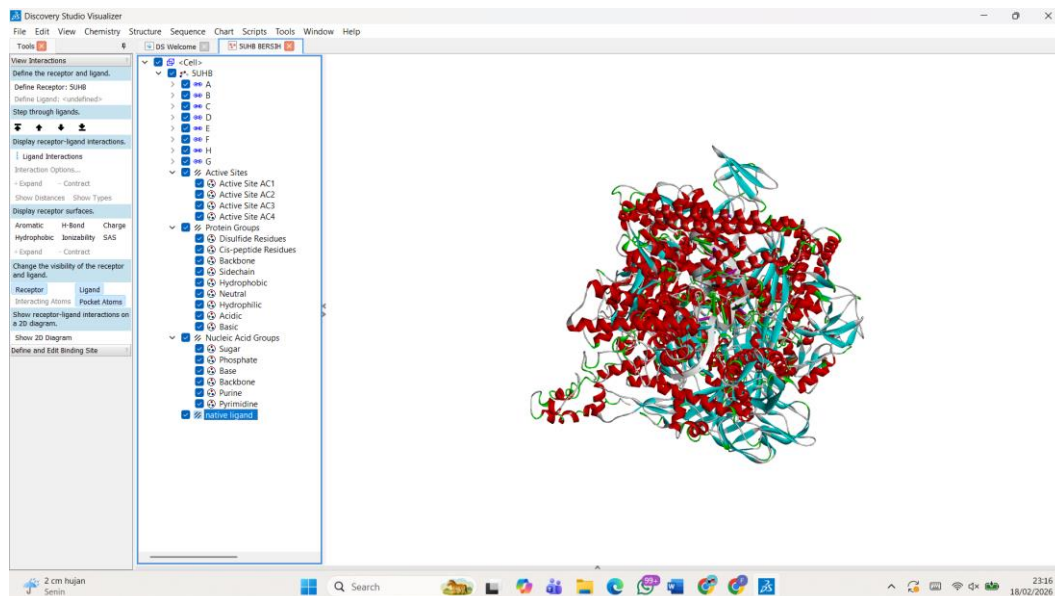
23:02 18/02/2026



d. Persiapan protein *rpoB* Mutan



e. Validasi Docking



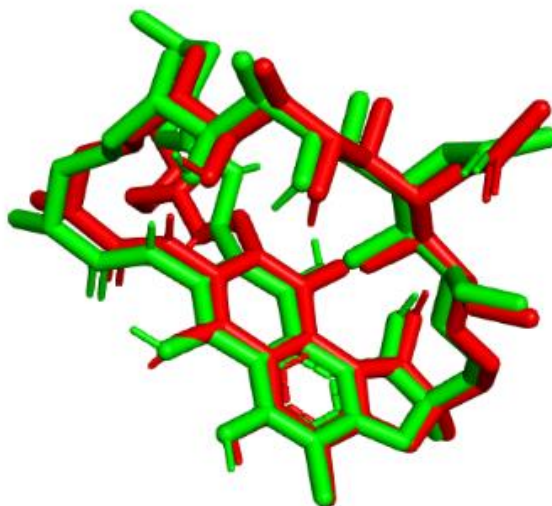
etc	20/12/2025 0:44	File folder	
Ligands	20/12/2025 1:48	File folder	
Macromolecules	20/12/2025 0:56	File folder	
native_ligand	17/12/2025 22:58	BIOVIA Discovery ...	7 KB
protein	17/12/2025 22:55	BIOVIA Discovery ...	2.051 KB

The image displays two screenshots of virtual screening software. The top screenshot shows the PyMOL interface with a 3D view of a protein-ligand complex. The bottom screenshot shows the PyVina Virtual Screening Tool interface, displaying a table of results for the virtual screening process.

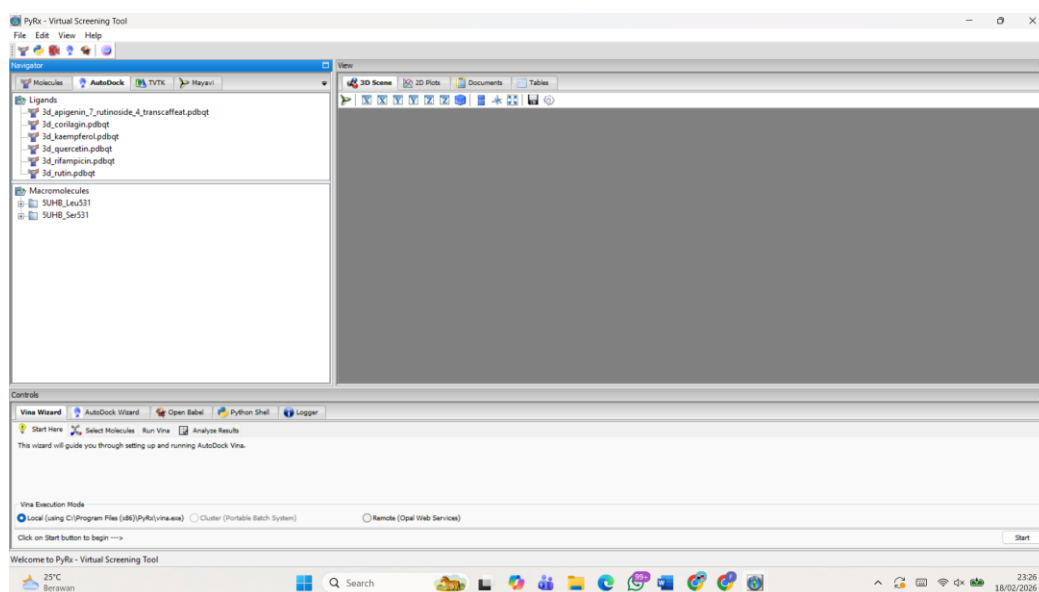
PyVina Virtual Screening Tool Results Table:

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
protein_3d_apperin_7_rutinoside_4_transcaffeat	-8.6	8	3.003	9.331
protein_3d_corlagin	-9.4	0	0.0	0.0
protein_3d_corlagin	-9.0	1	6.053	8.522
protein_3d_corlagin	-9.0	2	2.521	7.241
protein_3d_corlagin	-8.7	3	5.686	5.664
protein_3d_corlagin	-8.5	4	2.07	8.791
protein_3d_corlagin	-8.5	5	3.803	6.22
protein_3d_corlagin	-8.4	6	4.223	8.52
protein_3d_corlagin	-8.3	7	6.754	10.641
protein_3d_corlagin	-8.2	8	2.261	6.489

Hasil: Executive: RMSD = 1.344 (67 to 67 atoms)

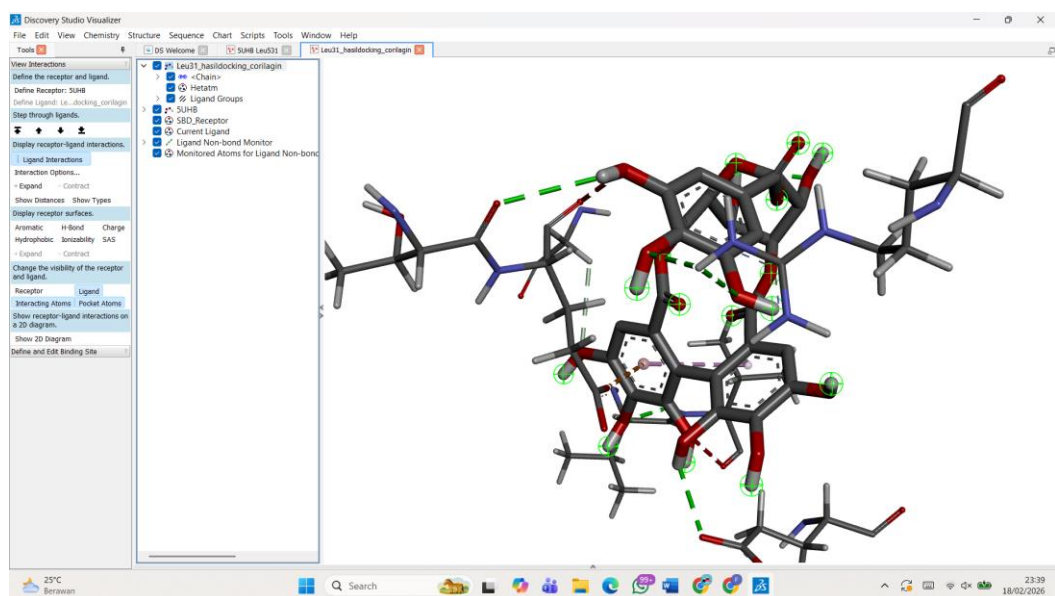


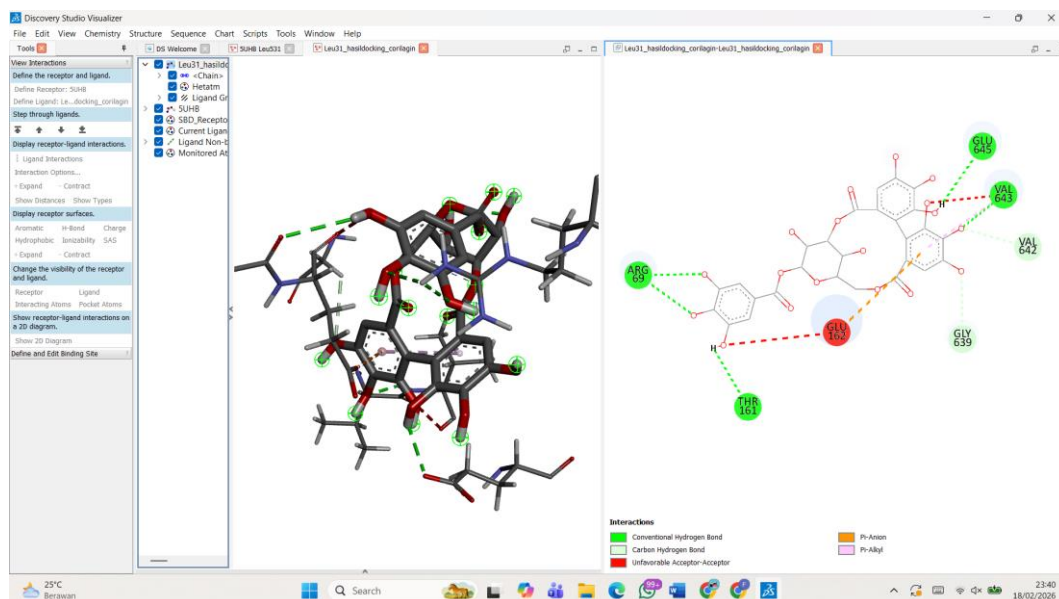
f. Molecular Docking



Name	Date modified	Type	Size
etc	03/02/2026 19:12	File folder	
Ligands	03/02/2026 19:15	File folder	
Macromolecules	03/02/2026 19:13	File folder	
hasil ser531 apigenin	20/12/2025 1:59	BIOVIA Discovery ...	6 KB
hasil ser531 corilagin	20/12/2025 2:03	BIOVIA Discovery ...	5 KB
hasil ser531 kaempferol	20/12/2025 2:03	BIOVIA Discovery ...	4 KB
hasil ser531 quercetin	20/12/2025 2:04	BIOVIA Discovery ...	3 KB
hasil ser531 rifampicin ok	07/01/2026 22:15	BIOVIA Discovery ...	7 KB
hasil ser531 rifampicin	20/12/2025 2:05	BIOVIA Discovery ...	6 KB
hasil ser531 rutin	20/12/2025 2:06	BIOVIA Discovery ...	5 KB
hasil ser531	20/12/2025 1:50	Microsoft Excel Co...	4 KB
leu531 apigenin	20/12/2025 3:19	BIOVIA Discovery ...	6 KB
leu531 corilagin	20/12/2025 3:19	BIOVIA Discovery ...	5 KB
leu531 kaempferol	20/12/2025 3:18	BIOVIA Discovery ...	4 KB
leu531 quercetin	20/12/2025 3:18	BIOVIA Discovery ...	3 KB
leu531 rifampicin	20/12/2025 3:17	BIOVIA Discovery ...	6 KB
leu531 rutin	20/12/2025 3:17	BIOVIA Discovery ...	5 KB

g. Visualisasi Hasil Docking





h. Profil Toksisitas

ProTox 3.0 - Prediction Of Toxicity Of Chemicals

Welcome to ProTox 3.0, a virtual lab for the prediction of toxicities of small molecules. The prediction of compound toxicities is an important part of the drug design development process. Computational toxicity estimations are not only faster than the determination of toxic doses in animals, but can also help to reduce the amount of animal experiments. To read more about reducing animal testing, go to [Animal Ethics 3R](#).

ProTox 3.0 incorporates molecular similarity, fragment propensities, most frequent features and (fragment similarity based CLUSTER cross-validation) machine-learning, based a total of 61 models for the prediction of toxicity endpoints such as acute toxicity, organ toxicity, toxicological endpoints, molecular initiating events, metabolism, adverse outcomes (Tox21) pathways and toxicity targets. To predict the toxicity of a compound, please click [here](#). For a description of the server, methods and tutorials, go to [FAQ](#). To see statistics about our training set as well as the cross-validation results, please go to [Statistics](#) and [Model info](#). To learn more about the different models, look into [Models](#). Should you have further questions, do not hesitate to [contact us!](#)

Predict compound toxicity

Toxic doses and toxicity classes

Toxic doses are often given as LD50 values in mg/kg body weight. The LD50 is the median lethal dose meaning the dose at which 50% of test subjects die upon exposure to a compound.

Toxicity classes are defined according to the globally harmonized system of classification of labelling of chemicals (GHS). LD50 values are given in [mg/kg]:

- Class I: fatal if swallowed (LD50 ≤ 5)
- Class II: fatal if swallowed (5 < LD50 ≤ 50)
- Class III: toxic if swallowed (50 < LD50 ≤ 300)
- Class IV: harmful if swallowed (300 < LD50 ≤ 2000)

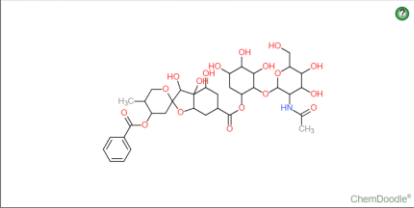
25°C 23:41 18/02/2026

Quercetin [C15H10O7] CID: 52 | RCSB PDB - 5UHB: Crystal stru... | Home - Google Drive | protokol penelitian fim - Goo... | ProTox-3.0 - Prediction of TOX...

tox.charite.de/prottox3/index.php?site=compound_input

Pubchem-Name: search e.g. Tamoxifen Tolcapone Vorinostat Troglitazone Aspirin
 Canonical Smiles: smiles e.g. CCCl=C(C1=CC=CC=C1)C2=CC=C(C=C2)OCCN(C)C(C)C3=CC=CC=C3

Selected molecule :
CC1COC2(CC1OC(=O)C3=CC=CC=C3)C(C4(C)C(C(C4O2)C(=O)OC5C(C)C(C)C(C5OC6C(C)C(C)C(O6)CO)O)NC(=O)C)O)O)O)O



Success
 Info:
 1 molecule converted

To load a molecule click . The deletes clicked atoms and deletes everything on the canvas.

Please select any additional models to predict:

Hari hujan yang... 25°C | Search | 23:42 18/02/2026

Quercetin [C15H10O7] CID: 52 | RCSB PDB - 5UHB: Crystal stru... | Home - Google Drive | protokol penelitian fim - Goo... | ProTox-3.0 - Prediction of TOX...

tox.charite.de/prottox3/index.php?site=compound_input

Please select any additional models to predict:

Acute Toxicity and binding to 16 toxicity targets is always computed, further models can take ~10s time each

<p>Organ Toxicity</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Hepatotoxicity <input checked="" type="checkbox"/> Neurotoxicity <input checked="" type="checkbox"/> Nephrotoxicity <input checked="" type="checkbox"/> Respiratory toxicity <input checked="" type="checkbox"/> Cardiotoxicity <p>Toxicity end points</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Carcinogenicity <input checked="" type="checkbox"/> Immunotoxicity <input checked="" type="checkbox"/> Mutagenicity <input checked="" type="checkbox"/> Cytotoxicity <input checked="" type="checkbox"/> BBB-barrier <input checked="" type="checkbox"/> Ecotoxicity <input checked="" type="checkbox"/> Clinical toxicity <input checked="" type="checkbox"/> Nutritional toxicity <p>Tox21 Nuclear receptor signalling pathways</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Aryl hydrocarbon Receptor (AhR) <input checked="" type="checkbox"/> Androgen Receptor (AR) <input checked="" type="checkbox"/> Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD) <input checked="" type="checkbox"/> Aromatase <input checked="" type="checkbox"/> Estrogen Receptor Alpha (ER) <input checked="" type="checkbox"/> Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD) <input checked="" type="checkbox"/> Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-Gamma) <p>Tox21 Stress response pathways</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/antioxidant responsive element (nrf2/ARE) <input checked="" type="checkbox"/> Heat shock factor response element (HSE) <input checked="" type="checkbox"/> Mitochondrial Membrane Potential (MMP) <input checked="" type="checkbox"/> Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53 <input checked="" type="checkbox"/> ATPase family AAA domain containing protein 5 (ATAD5) 	<p>Molecular Initiating Events</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Thyroid hormone receptor alpha (THRa) <input checked="" type="checkbox"/> Thyroid hormone receptor beta (THRβ) <input checked="" type="checkbox"/> Transthyretin (TTR) <input checked="" type="checkbox"/> Ryanodine receptor (RYR) <input checked="" type="checkbox"/> GABA receptor (GABAR) <input checked="" type="checkbox"/> Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) <input checked="" type="checkbox"/> alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor (AMPA) <input checked="" type="checkbox"/> Kainate receptor (KAR) <input checked="" type="checkbox"/> Acetylcholinesterase (AChE) <input checked="" type="checkbox"/> Constitutive androstane receptor (CAR) <input checked="" type="checkbox"/> Pregnane X receptor (PXR) <input checked="" type="checkbox"/> NADH-quinone oxidoreductase (NADHox) <input checked="" type="checkbox"/> Voltage gated sodium channel (VGSC) <input checked="" type="checkbox"/> Na⁺/I⁻ symporter (NIS) <p>Metabolism</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Cytochrome CYP1A2 <input checked="" type="checkbox"/> Cytochrome CYP2C9 <input checked="" type="checkbox"/> Cytochrome CYP2D6 <input checked="" type="checkbox"/> Cytochrome CYP3A4 <input checked="" type="checkbox"/> Cytochrome CYP2C19 <input checked="" type="checkbox"/> Cytochrome CYP3A4 <input checked="" type="checkbox"/> Cytochrome CYP2E1 <p>All None</p>
---	---

Start Tox-Prediction

Last updated: May 2024

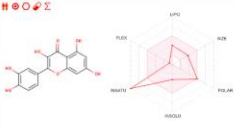
Hari hujan yang... 25°C | Search | 23:42 18/02/2026

Quercetin [C15H10O7] | RCS8 PDB - SUHB: Crystal | Home - Google Drive | protokol penelitian fhm - | ProTox-3.0 - Prediction of | SwissADME

swissadme.ch/index.php

kerangka pnting | kfr ft uii - Google S... | SISTEM KTI | Pemilihan senyawa... | New Tab | jurnal EBPH | Produk dan layanan...

Molecule 1



SMILES: Oc1cc(O)c2c(c1)oc(c2=O)Oc1cc(O)c(c1)O

Physicochemical Properties

Formula: C₁₅H₁₀O₇
Molecular weight: 302.24 g/mol
Num. heavy atoms: 22
Num. arom. heavy atoms: 16
Fraction ClogP: 0.00
Num. rotatable bonds: 1
Num. H-bond donors: 5
Molar refractivity: 78.03
TPSA: 131.36 Å²
Lipophilicity

Log P_{ow} (LOGP): 1.63
Log P_{ow} (XLOGP3): 1.54
Log P_{ow} (WLOGP): 1.99
Log P_{ow} (MLOGP): -0.56
Log P_{ow} (SILICOS-IT): 1.54
Consensus Log P_{ow}: 1.23

Water Solubility

Log S (ESOL): -3.16
Solubility: 2.11e-01 mg/ml ; 6.98e-04 mol/l
Class: Soluble
Log S (AI): -3.91
Solubility: 3.74e-02 mg/ml ; 1.24e-04 mol/l
Class: Soluble
Log S (SILICOS-IT): -3.24
Solubility: 1.73e-01 mg/ml ; 5.73e-04 mol/l
Class: Soluble

Pharmacokinetics

GI absorption: High
BBB permeant: No
P-gp substrate: No
CYP1A2 inhibitor: Yes
CYP2C19 inhibitor: No
CYP2C9 inhibitor: No
CYP2D6 inhibitor: Yes
CYP3A4 inhibitor: Yes
Log K_p (permeation): 7.05 cm/s

Druglikeness

Lipinski: Yes, 0 violation
Chese: Yes
Veber: Yes
Egan: Yes
Muegge: Yes
Bioavailability Score: 0.55

Medicinal Chemistry

PAINS: 1 alert, catechol_A
Brenk: 1 alert, catechol_A
Leadlikeness: Yes
Synthetic accessibility: 3.23

2 cm hujan
Senin

Search

23:44
16/02/2026

DAFTAR PUSTAKA

- Akkatangerhal, R. K., & Dandagi, P. M. 2025. *Mitigating the molecular threat: A review of carcinogenic and mutagenic agents in pharmaceuticals*. International Journal on Science and Technology (IJSAT), 16(2), 1–12
- Al-Mohaya, M., Mesut, B., Kurt, A. and Çelik, Y.S., 2024. *In silico* approaches which are used in pharmacy. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14(4), pp.239-253.
- Alsulais, F.M., Alhaidhal, B.A., Mothana, R.A. and Alanzi, A.R., 2024. Identification of echinoderm metabolites as potential inhibitors targeting wild-type and mutant forms of Escherichia coli RNA polymerase (*RpoB*) for tuberculosis treatment. *Plos one*, 19(8), p.e0304587.
- Alyidrus, R., Ariastwi, D.A. and Mardi, Y., 2019. Ekstrak etanol daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi asam asetat sebagai analgetik. *Media Farmasi*, 15(1), pp.51-55.
- Apriyani, R. 2023. Studi *In silico* Senyawa Aktif Buah Pare (*Momordica charanita* L.) Golongan Flavonoid Sebagai Anti Diabet
- Arentz, M., Sorensen, B., Horne, D.J. and Walson, J.L., 2013. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. *PloS one*, 8(10), p.e76533.
- Auliani, S. and Ridho, R., 2023. Formulasi Masker Gel Peel-Off Ekstrak Daun Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika*, 1(1), pp.42-59.
- Bakhrushina, E.O., Shumkova, M.M., Avdonina, Y.V., Ananian, A.A., Babazadeh, M., Pouya, G., Grikh, V.V., Zubareva, I.M., Kosenkova, S.I., Krasnyuk Jr, I.I. and Krasnyuk, I.I., 2025. Transdermal drug delivery systems: methods for enhancing skin permeability and their evaluation. *Pharmaceutics*, 17(7), p.936.
- Banerjee, P., Eckert, A.O., Schrey, A.K. and Preissner, R., 2018. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, 46(W1), pp.W257-W263.
- Birhanu, M. Y., Bekele, G. M., & Jemberie, S. S. (2024). *Molecular* detection of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis by polymerase chain reaction in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 11, 1319845.
- Brode, S.K., Dwilow, R., Kunimoto, D., Menzies, D. and Khan, F.A., 2022. Chapter 8: Drug-resistant tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 6(sup1), pp.109-128.
- Calder, P. C. 2020. *Nutrition, immunity and inflammation*. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 74–92.
- Campbell, E. A., Korzheva, N., Mustaev, A., Murakami, K., Nair, S., Goldfarb, A., & Darst, S. A. 2001. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, 104(6), 901-912.

- Campbell, E.A., Pavlova, O., Zenkin, N., Leon, F., Irschik, H., Jansen, R., Severinov, K. and Darst, S.A., 2005. Structural, functional, and genetic analysis of sorangicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *The EMBO journal*, 24(4), pp.674-682.
- Challiyana. 2018. *Phyllanthus niruri* [photograph]. Wikimedia Commons. Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phyllanthus_niruri_.jpg (Accessed: 10 September 2025). Licensed under CC BY-SA 3.0.
- Chang, Y., Hawkins, B.A., Du, J.J., Groundwater, P.W., Hibbs, D.E. and Lai, F., 2023. A guide to *in silico* drug design. *Pharmaceutics*, 15(1), p.49.
- Chen, Y., Chen, W., Cheng, Z., Chen, Y., Li, M., Ma, L., Zhou, N., Qian, J., Zhu, Y. and Liu, C., 2024. Global burden of HIV-negative multidrug-and extensively drug-resistant tuberculosis based on Global Burden of Disease Study 2021. *Science in One Health*, 3, p.100072.
- Choi, K., Lee, S., Yoo, S., Han, H. Y., Park, S. Y., & Kim, J. Y. 2024. Prediction of bioactive compounds hepatotoxicity using *in silico* and *in vitro* analysis. *Applied Biological Chemistry*, 67(1), 107.
- Clarke, W. and Marzinke, M.A., 2020. *Basic pharmacokinetics*. In: Contemporary Practice in Clinical Chemistry. 4th ed. Elsevier
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. 2017. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717.
- Das, R., Singh, A.V., Katoch, K., Katoch, V.M. and Chauhan, D.S., Mutations in *rpoB* gene and their association with Rifampicin-resistance levels in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Advanced Laboratory Research in Biology*, 7(4), pp.107-111.
- Doak, B. C., Over, B., Giordanetto, F., & Kihlberg, J. 2014. Oral druggable space beyond the rule of 5: insights from drugs and clinical candidates. *Chemistry & biology*, 21(9), 1115-1142.
- Dwiningrum, R., Wulandari, R.Y. and Yunitasari, E., 2021. Hubungan pengetahuan dan lama pengobatan tb paru dengan kepatuhan minum obat pada pasien tb paru di klinik harum melati. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 6(1), pp.209-14.
- Ervina, M.N. and Mulyono, Y., 2019. Etnobotani Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* L) Sebagai Potensi Obat Kayap Ular (Herpes Zoster) dalam Tradisi Suku Dayak Ngaju. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 1(1), pp.30-38.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384-13421.
- Finch, A. and Pillans, P., 2014. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian prescriber*, 37(4).
- Fiona, F., Pebralia, J., Restianingsih, T., Sirait, F. Y., & Regina, I. (2024). Analisis Molekular *Docking In silico* Terhadap Bakteri Mycobacterium tuberculosis pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia Citriodora*). *Newton-Maxwell Journal of Physics*, 5(1), 19-27.

- Follman, K.E. and Morris, M.E., 2018. Prediction of the effects of renal impairment on clearance for organic cation drugs that undergo renal secretion: a simulation-based study. *Drug Metabolism and Disposition*, 46(4), pp. 343–352.
- Hikmah, U. and Triastuti, A., 2022. Mechanism and immunomodulator bioactive compounds of *Phyllanthus niruri* (meniran). *Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy)*, 18, pp.205-218.
- Herli, M.A., Putra, A.E., Bakhtiar, A. and Marlina, 2016. *Molecular Docking Studies of Flavonoid Bioactive Compound against RNA Polymerase Mycobacterium tuberculosis. RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES*, 7(1), pp.512-523.
- Ibeyaima, A., Loying, R., & Manna, P. 2025. Prediction of the toxicity, bioavailability, pharmacokinetics, and Lipinski rule of 5 in the antidiabetic compounds: A computer based investigation. *In silico Research in Biomedicine*, 100026.
- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. 2020. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article*, 3(1), 171-177.
- Kartini, K., Wulandari, W.A., Jayani, N.I.E. and Setiawan, F., 2021, December. TLC-based fingerprinting for *Phyllanthus niruri* from diverse geographical origins in East and Central Java Indonesia. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 948, No. 1, p. 012003). IOP Publishing.
- Kim, Y., Kim, H., & Kim, Y. (2025). Advancing hepatotoxicity assessment: current advances and future directions. *Toxicological Research*, 1-21.
- Latif, A., 2024. Lipophilicity: A crucial concept in drug design and pharmacology. *Journal of Pharmacokinetics & Experimental Therapeutics*, 8(4), pp. 1–12.
- Lee, N. Y., Khoo, W. K., Adnan, M. A., Mahalingam, T. P., Fernandez, A. R., & Jeevaratnam, K. 2016. The pharmacological potential of *Phyllanthus niruri*. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 68(8), 953-969.
- Li, M.C., Lu, J., Lu, Y., Xiao, T.Y., Liu, H.C., Lin, S.Q., Xu, D., Li, G.L., Zhao, X.Q., Liu, Z.G. and Zhao, L.L., 2021. *rpoB* mutations and effects on rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Drug Resistance*, pp.4119-4128.
- Lin, W., Mandal, S., Degen, D., Liu, Y., Ebright, Y.W., Li, S., Feng, Y., Zhang, Y., Mandal, S., Jiang, Y. and Liu, S., 2017. Structural basis of *Mycobacterium tuberculosis* transcription and transcription inhibition. *Molecular cell*, 66(2), pp.169-179
- Lipinski, C. A., 2004. Lead- and Drug-Like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies* 1(4), 337–341. doi: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007.
- Ma, Z., Ajibade, A., & Zou, X. 2024. Docking strategies for predicting protein-ligand interactions and their application to structure-based drug design. *Communications in information and systems*, 24(3), 199.

- Masengi, A. S. R., Chelzy, G., Posangi, J., Tallei, T. E., Mambo, C. D., & Rambulangi, D. A. R. 2025. *In silico* Study of Quercetin and Its Derivatives as Potential Antituberculosis. *JURNAL BIOS LOGOS*, 15(1), 33-43.
- Morgan, M., Kalantri, S., Flores, L. and Pai, M., 2005. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 5(1), p.62.
- Nadillah, A.S., Dewi, R. and Mulyana, B., 2023. Hubungan Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis (Oat) Terhadap Kepatuhan Pengobatan Pasien Tb Paru Di Puskesmas Baja Kota Tangerang. *Indonesian Journal of Nursing Health Science ISSN (Print)*, 8(2), pp.123-131.
- Nastiti, K., Maulani, E.F., Martha, D.Y., Gumarus, E.G., Sadlia, F. and Auliyani, N., 2024. Aktivitas Tumbuhan Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Sebagai Imunomodulator. *Jurnal Riset Kesehatan Modern*, 6(3).
- NatureServe. 2025. *Phyllanthus niruri* taxonomy: Kingdom Plantae; Phylum Anthophyta; Class Dicotyledoneae; Order Euphorbiales; Family Phyllanthaceae. *NatureServe Explorer* [web application]. NatureServe, Arlington, Virginia. Available at: https://explorer.natureserve.org/Taxon/ELEMENT_GLOBAL.2.140609/Phyllanthus_niruri (Accessed: 10 September 2025).
- Newman, D.J. and Cragg, G.M., 2020. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of natural products*, 83(3), pp.770-803.
- Ngili, Y., 2017. Studi Karakterisasi dan Analisis *in silico* pada Gen *rpoB* dan katG : Studi Resistensi RIF pada RNA Polimerase Subunit- β dan Resistensi INH pada Gen katG pada Pasien Tuberkulosis di Jayapura-Provinsi Papua. *J. Kim.* 1, 15– 23
- OECD. 2019. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Organisation for Economic Co-operation and Development.
- Patil, R., Das, S., Stanley, A., Yadav, L., Sudhakar, A. and Varma, A.K., 2010. Optimized hydrophobic interactions and hydrogen bonding at the target-ligand interface leads the pathways of drug-designing. *PloS one*, 5(8), p.e12029.
- Pradipta, I.S., Houtsma, D., van Boven, J.F., Alffenaar, J.W.C. and Hak, E., 2020. Interventions to improve medication adherence in tuberculosis patients: a systematic review of randomized controlled studies. *NPJ primary care respiratory medicine*, 30(1), p.21.
- Prasad, R., Gupta, N. and Banka, A., 2018. Multidrug-resistant tuberculosis/rifampicin-resistant tuberculosis: Principles of management. *Lung India*, 35(1), pp.78-81.
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B. and Rahmawati, R., 2021. *Molecular docking* study of anthocyanidin compounds against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as anti-lung cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), pp.8-20.

- Pratama, M. R. F., Poerwono, H., & Siswodihardjo, S. (2021). Introducing a two-dimensional graph of *docking* score difference vs. similarity of ligand-receptor interactions. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 26(1), 54–60.
- Putri, D.U., Rintiswati, N., Soesatyo, M.H. and Haryana, S.M., 2018. Immune modulation properties of herbal plant leaves: Phyllanthus niruri aqueous extract on immune cells of tuberculosis patient-in vitro study. *Natural product research*, 32(4), pp.463-467.
- Rajeswari, S.R., Nandini, V.V., Rajendran, N., Triveni, M.G., Ravishankar, P.L. and Dhingra, D., 2024. An in vitro evaluation of the efficacy of kaempferol as an antimicrobial agent on periodontal pathogens: An in vitro study. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 14(3), pp.317-322.
- Ramírez, D., & Caballero, J. 2018. Is it reliable to use RMSD as a validation metric in molecular docking? *Drug Discovery Today*, 23(5), 1036–1042.
- Shimizu, M., Shiota, S., Mizushima, T., Ito, H., Hatano, T., Yoshida, T., & Tsuchiya, T. 2001. Marked potentiation of activity of β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by corilagin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(11), 3198–3201. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.11.3198-3201.2001>
- Soidah, S., Subroto, T., Faizal, I. and Yusuf, M., 2025. Beyond Hotspot Mutations: Diagnostic Relevance of High Frequency, Low Frequency, and Disputed *rpoB* Variants in Rifampicin-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Pathogens*, 15(1), p.16.
- Solo, E.S., Nakajima, C., Kaile, T., Bwalya, P., Mbulo, G., Fukushima, Y., Chila, S., Kapata, N., Shah, Y. and Suzuki, Y., 2020. Mutations in *rpoB* and *katG* genes and the *inhA* operon in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Zambia. *Journal of global antimicrobial resistance*, 22, pp.302-307.
- Stott, K.E., Pertinez, H., Sturkenboom, M.G.G., Boeree, M.J., Aarnoutse, R., Ramachandran, G., Requena-Méndez, A., Peloquin, C., Koegelenberg, C.F.N., Alffenaar, J.W.C. and Ruslami, R., 2018. Pharmacokinetics of rifampicin in adult TB patients and healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(9), pp.2305-2313.
- Taldaev, A., Svoitin, A.A., Obukhov, S.I., Terekhov, R.P. and Selivanova, I.A., 2025. Modification of biopharmaceutical parameters of flavonoids: a review. *Frontiers in Chemistry*, 13, p.1602967.
- Tambunan, R.M., Swandiny, G.F. and Zaidan, S., 2019. Uji aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol 70% herba meniran (Phyllanthus niruri L.) terstandar. *Sainstech Farma: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 12(2), pp.60-64.
- United Nations. (2021). *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)* (Rev. 9). United Nations Publications.
- Wankhede, Y.S., Khairnar, V.V., Patil, A.R. and Darekar, A.B., 2024. *Drug Discovery Tools and In silico Techniques: A Review*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 84, pp.63–72.

- Wiratmini, N.I., Pharmawati, M., Sukmaningsih, A.A.S.A., Raharjo, S.J. and Widowati, W., 2025. Anti-Inflammatory Activity of *Phyllanthus niruri* L. Leaf Extract: In Vitro Study on RAW 264.7 Macrophage Cells and *In silico* Analysis. *HAYATI Journal of Biosciences*, 32(2), pp.287-299.
- Wong, F., Krishnan, A., Zheng, E. J., Stärk, H., Manson, A. L., Earl, A. M., Jaakkola, T., & Collins, J. J. 2022. Benchmarking AlphaFold -enabled *molecular docking* predictions for antibiotic discovery . *Molecular Systems Biology*, 18(9), 1–20. <https://doi.org/10.15252/msb.202211081>
- World Health Organization. 2024. *Global tuberculosis report 2024*. World Health Organization.
- Wu, D., Chen, Q., Chen, X., Han, F., Chen, Z. and Wang, Y., 2023. The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), p.217.
- Xu, G., Liu, H., Jia, X., Wang, X. and Xu, P., 2021. Mechanisms and detection methods of Mycobacterium tuberculosis rifampicin resistance: The phenomenon of drug resistance is complex. *Tuberculosis*, 128, p.102083.
- Yadav, K., Joshi, A., Khemani, P., Malviya, S. and Kharia, A., 2024. *A Short Review Docking: Structure Based Drug Design*. [online] Zenodo. Available at: <https://zenodo.org/records/13820440>
- Zanger, U.M. and Schwab, M., 2013. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), pp. 103–141.
- Zaw, M.T., Emran, N.A. and Lin, Z., 2018. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of *rpoB* gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of infection and public health*, 11(5), pp.605-610.
- Zhang, Q., An, X., Liu, H., Wang, S., Xiao, T. and Liu, H., 2019. Uncovering the resistance mechanism of Mycobacterium tuberculosis to rifampicin due to RNA polymerase H451D/Y/R mutations from computational perspective. *Frontiers in chemistry*, 7, p.819.
- Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L. and Qin, S., 2021. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *International journal of molecular sciences*, 22(23), p.12808.