

**STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA DAUN OREGANO
(*Origanum vulgare* L.) SEBAGAI AGEN ANTITUBERKULOSIS
DENGAN PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* DAN
*MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**Oleh:
SHILVIA MAHARANI
08061382025101**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Studi *In Silico* Potensi Senyawa Daun Oregano (*Origanum vulgare L.*) sebagai Agen Antituberkulosis dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*

Nama Mahasiswa : Shilvia Maharani

Nim : 08061382025101

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Desember 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 21 Desember 2023

Pembimbing :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....)

2. Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Si.
NIP. 198605282012121005

(.....)

Pembahas :

1. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

(.....)

2. Apt. Sternatami Liberitera, M. Farm
NIP. 199403182022032018

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSR



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : Studi *In Silico* Potensi Senyawa Daun Oregano (*Origanum vulgare L.*) sebagai Agen Antituberkulosis dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*

Nama Mahasiswa : Shilvia Maharani

Nim : 08061382025101

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 10 Januari 2024

Ketua:

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

Anggota:

1. Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Si.
NIP. 198605282012121005

2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

3. Apt. Sternatami Liberitera, M. Farm
NIP. 199403182022032018

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Martiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Shilvia Maharani

NIM : 08061382025101

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 15 Januari 2024

Penulis,



Shilvia Maharani

NIM. 08061382025101

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Shilvia Maharani

NIM : 08061382025101

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Studi *In Silico* Potensi Senyawa Daun Oregano (*Origanum vulgare* L.) sebagai Agen Antituberkulosis dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 15 Januari 2024

Penulis



Shilvia Maharani

NIM. 08061282025101

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Alhamdulillah Rabbil Aalamin, sujud serta syukur kepada Allah SWT. Terimakasih atas karunia-Mu yang telah memberikan kemudahan dan kelancaran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Skripsi ini saya persembahkan untuk diri saya sendiri, yang telah berjuang dan berusaha selama ini, mama, papa, adek, keluarga besar, dosen pembimbing, kakak asuh, dosen, almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi UNSRI 2020 dan orang-orang di sekeliling saya yang selalu berusaha memberikan semua yang terbaik untuk saya dan selalu menemani dalam kondisi apapun.

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(QS. Al-Baqarah: 286)*

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا , إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

*“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan,
Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”
(QS. Al-Insyirah: 5-6)*

وَلَا تَهِنُوا وَلَا تَحْزَنُوا وَأَنْتُمْ الْأَعْلَوْنَ إِنْ كُنْتُمْ مُؤْمِنِينَ

*“Janganlah kamu (merasa) lemah dan jangan (pula) bersedih hati, padahal kamu paling tinggi (derajatnya) jika kamu orang-orang mukmin.”
(QS. Ali Imron: 139)*

Motto:

“It's fine to fake it until you make it, until you do, until it's true.”

— Taylor Swift

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala. Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Potensi Senyawa Daun Oregano (*Origanum vulgare* L.) sebagai Agen Antituberkulosis dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala, berkat ridho, rahmat, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu 'Alayhi Wassalam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan tidak menunda-nunda. Terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan selalu bersemangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Kedua orang tua penulis, Bapak Juniawan dan Ibu Erlinda yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.
4. Adikku tersayang, Syifa Atika Zahra yang tak henti memberi semangat, dukungan, dan seringkali menghibur penulis. Sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan senang hati.

5. Keluarga besar penulis yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
6. Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan, nasihat, motivasi, dan masukan yang telah diberikan kepada penulis dari awal masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Si., selaku dosen Ppembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, nasihat, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. dan Ibu apt. Sternatami Liberitera, M. Farm., selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
9. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitriya Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt.; dan Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
10. Seluruh staff (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Ros) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
11. Kakak asuh sekaligus kekasihku, Muhamad Rafii Hasan, karena telah membantu penulis selama masa perkuliahan, menemani setiap hari dengan mendengarkan ocehan dan keluhan penulis, selalu membantu, memberikan saran dan masukan, selalu menghibur penulis, sehingga penulis bisa

menyelesaikan skripsi dengan senang hati. Semoga selalu diberikan kesehatan dan kemudahan atas segala hal yang kamu lakukan.

12. Teman-teman seperjuangan penelitian komputasi yang juga sahabatku, anggota Frutuoso, Merry “Mew” Yolanda Serafin Sitorus, dan Fairuz “Fay” Afifah Ramadhani, yang telah berjuang bersama-sama siang-malam, menemani, dan memberikan semangat, serta memberikan dukungan dan masukan kepada penulis selama masa kuliah dan masa skripsi ini.
13. Sahabat-sahabatku, anggota grup Bismillah S.Farm, yaitu Annisa Tsabita “Sabita”, Karosa “Kak Oca” Khasanah, Renita “Rere” Abhessyia Putri, Yoga Ruliansyah, dan Muhammad Rifqi Dzikrullah untuk semua kenangan yang menyenangkan maupun mengharukan, dan semua dukungan dan bantuan yang selalu kalian berikan.
14. Sahabatku sejak SMP, Mareta “Ee” Ananda Putri, yang selalu memberi dukungan, semangat, dan semua kenangan baik itu canda tawa atau tangisan sehingga membuat hidup lebih berwarna. Semoga selalu diberikan kesehatan dan kemudahan atas segala hal yang kamu lakukan.
15. Sahabatku sejak SMA, Jesica “Jj” Juarsyah dan Nur Aziema, yang selalu memberi semangat dan dukungan, walaupun terpisah jarak yang jauh, tapi selalu ada. Semoga selalu diberikan kesehatan dan kemudahan atas segala hal yang kalian lakukan.
16. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2020, terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.

Inderalaya, 15 Januari 2024

Penulis,



Shilvia Maharani

NIM. 08061382025101

**IN SILICO STUDY OF THE POTENTIAL OF OREGANO LEAF
COMPOUNDS (*Origanum vulgare* L.) AS AN ANTITUBERCULOSIS
AGENT USING A NETWORK PHARMACOLOGY AND MOLECULAR
DOCKING APPROACH**

**Shilvia Maharani
08061382025101**

ABSTRACT

Tuberculosis is a contagious respiratory tract infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*. This research utilized an in silico approach to predict the molecular potential of target compounds in oregano leaves (*Origanum vulgare* L.) for antituberculosis activity. The potential compounds in oregano leaves included phytol, carvacrol, γ -terpinene, p-cymene, and cyclotetradecane. The SwissADME database analyzed the druglikeness of oregano compounds were qualified Lipinski's rules. The pkCSM database displayed the ADMET profile of each compound. SuperPred, GeneCards, and DisGeNet identified target proteins that exhibited mutually sustainable proteins between oregano compounds and tuberculosis with the FunRich application. STRING and Cytoscape built protein-protein interaction (PPI) networks and predicted the top 10 hub genes. The ShinyGO database analyzed GO and KEGG enrichment. The selection of the top 5 hub genes included STAT3, HSP90AA1, HIF1A, mTOR, and HSP90AB1. The 3D structures of receptors were prepared using the Uniprot database, PDB, PDBsum, and the PyMOL application. Virtual screening of receptors and ligands was performed with the PyRx application. The docking method was internally validated with the original ligand and externally with the drug ligand obtained from the DrugBank database. The validation chosen was the one with the best binding affinity and RMSD value ≤ 2 . Docking of the receptor with the test ligand was carried out using the same protocol as docking method validation. The results of complex docking for each receptor with the original ligand, drug ligand, and test ligand showed that those with the potential for activity or in the same binding pocket exhibited the same amino acid residue interactions as the original ligand and had a greater binding affinity. Namely, the phytol compound with a 1H2M receptor displayed a binding affinity value of -6.4

Keywords: antituberculosis, molecular prediction, oregano, phytol, tuberculosis

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA DAUN OREGANO (*Origanum vulgare* L.) SEBAGAI AGEN ANTITUBERKULOSIS DENGAN PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* DAN *MOLECULAR DOCKING*

**Shilvia Maharani
08061382025101**

ABSTRAK

Tuberkulosis adalah infeksi saluran pernapasan menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk memprediksi potensi molekuler dari target senyawa daun oregano (*Origanum vulgare* L.) terhadap aktivitas antituberkulosis. Senyawa potensial daun oregano yaitu, *phytol*, *carvacrol*, γ -*terpinene*, *p-cymene*, dan *cyclotetradecane*. Database SwissADME menganalisis *druglikeness* semua senyawa oregano memenuhi aturan Lipinski. Database pkCSM menampilkan profil ADMET dari masing-masing senyawa. SuperPred, GeneCards, dan DisGeNet mengidentifikasi protein target yang akan didapatkan protein saling berkesinambungan antara senyawa oregano dan tuberkulosis dengan aplikasi FunRich. STRING dan Cytoscape membangun jaringan *protein-protein interaction* (PPI) dan prediksi top 10 gen hub. Database ShinyGO menganalisis GO dan KEGG *enrichment*. Pemilihan top 5 gen hub meliputi STAT3, HSP90AA1, HIF1A, mTOR, dan HSP90AB1. Struktur 3D reseptor dipreparasi dengan menggunakan database Uniprot, PDB, PDBsum, dan aplikasi PyMOL. *Virtual screening* reseptor dan ligan dengan aplikasi PyRx. Validasi metode *docking* secara internal dengan ligan asli dan secara eksternal dengan ligan obat yang didapatkan dari database DrugBank. Validasi yang dipilih adalah yang nilai *binding affinity* paling baik dan nilai RMSD ≤ 2 . *Docking* reseptor dengan ligan uji dilakukan dengan protokol yang sama dengan validasi metode *docking*. Hasil *complex docking* divisualisasikan dengan Biovia Discovery Studio dan dievaluasi berdasarkan parameter nilai *binding affinity*, posisi *binding pocket*, dan interaksi residu asam amino. Hasil *complex docking* dari masing-masing reseptor dengan ligan asli, ligan obat, dan ligan uji menunjukkan bahwa yang berpotensi memiliki aktivitas atau berada dalam satu *binding pocket*, memiliki interaksi residu asam amino yang sama dengan ligan asli, dan memiliki nilai *binding affinity* lebih besar yaitu senyawa *phytol* dengan reseptor 1H2M dan nilai *binding affinity* -6.4.

Kata Kunci: antituberkulosis, oregano, prediksi molekuler, *phytol*, tuberkulosis

DAFTAR ISI

| | |
|--|-------|
| HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI..... | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH | iv |
| HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS | v |
| HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO..... | vi |
| KATA PENGANTAR | vii |
| ABSTRACT..... | x |
| ABSTRAK..... | xi |
| DAFTAR ISI..... | xii |
| DAFTAR TABEL..... | xvi |
| DAFTAR GAMBAR | xvii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xviii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 5 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 5 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 8 |
| 2.1 Tuberkulosis | 8 |
| 2.1.1 Definisi | 8 |
| 2.1.2 Klasifikasi dan Etiologi..... | 8 |
| 2.1.3 Patofisiologi | 10 |
| 2.2 Tanaman Oregano | 11 |
| 2.2.1 Klasifikasi dan Morfologi | 11 |
| 2.2.2 Kandungan dan Khasiat | 13 |
| 2.2.3 Ekstrak Etanol | 14 |
| 2.2.4 <i>Ultrasound Assisted Extraction</i> (UAE)..... | 15 |
| 2.2.5 <i>Gas Chromatografi-Mass Spectrometry</i> (GC-MS)..... | 15 |
| 2.3 Studi <i>In Silico</i> | 16 |
| 2.3.1 Ligan..... | 16 |
| 2.3.2 Reseptor..... | 17 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.3 Ikatan Obat-Reseptor..... | 18 |
| 2.3.3.1 Ikatan Kovalen | 19 |
| 2.3.3.2 Ikatan Ionik | 19 |
| 2.3.3.3 Ikatan Hidrogen..... | 20 |
| 2.3.3.4 Ikatan <i>Van der Waal's</i> | 20 |
| 2.3.3.5 Ikatan Hidrofobik | 20 |
| 2.3.3.6 Transfer muatan | 20 |
| 2.3.4 <i>Network Pharmacology</i> | 21 |
| 2.3.5 Analisis <i>Druglikeness</i> Hukum Lima Lipinski | 21 |
| 2.3.6 Analisis Toksisitas Senyawa | 22 |
| 2.3.7 <i>Enrichment Analysis</i> | 23 |
| 2.3.8 <i>Molecular Docking</i> | 24 |
| 2.3.9 <i>Database</i> dan Aplikasi Pendukung | 24 |
| 2.3.9.1 PubChem..... | 24 |
| 2.3.9.2 UniProt | 25 |
| 2.3.9.3 Protein Data Bank (PDB)..... | 26 |
| 2.3.9.4 PDBSum..... | 26 |
| 2.3.9.5 SuperPred | 27 |
| 2.3.9.6 STRING | 27 |
| 2.3.9.7 Cytoscape | 28 |
| 2.3.9.8 Funrich | 29 |
| 2.3.9.9 ShinyGO..... | 29 |
| 2.3.9.10 GeneCards | 30 |
| 2.3.9.11 DisGeNET..... | 30 |
| 2.3.9.12 DrugBank | 31 |
| 2.3.9.13 PyMOL..... | 31 |
| 2.3.9.14 PyRx | 32 |
| 2.3.9.15 SwissADME..... | 33 |
| 2.3.9.16 pkCSM Prediction..... | 33 |
| 2.3.9.17 Biovia Discovery Studio 2021 | 34 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN..... | 36 |
| 3.1 Alur Penelitian..... | 36 |
| 3.2 Desain Penelitian | 37 |
| 3.3 Waktu dan Tempat Penelitian | 37 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 3.4 | Alat dan Bahan | 37 |
| 3.4.1 | Alat | 37 |
| 3.4.2 | Bahan..... | 38 |
| 3.5 | Prosedur Penelitian..... | 38 |
| 3.5.1 | Identifikasi Sampel..... | 38 |
| 3.5.1.1 | Ekstraksi Daun Oregano | 38 |
| 3.5.1.2 | Analisis Profil Senyawa menggunakan GC-MS | 38 |
| 3.5.2 | Studi <i>In Silico</i> | 39 |
| 3.5.2.1 | <i>Network Pharmacology</i> | 39 |
| 3.5.2.1.1 | Pengumpulan Data Senyawa Kimia Oregano | 39 |
| 3.5.2.1.2 | Analisis <i>Druglikeness</i> Senyawa | 39 |
| 3.5.2.1.3 | ADMET <i>Profiling</i> | 40 |
| 3.5.2.1.4 | <i>Screening</i> Protein Target Senyawa | 40 |
| 3.5.2.1.5 | <i>Screening</i> Protein Target Tuberkulosis..... | 41 |
| 3.5.2.1.6 | <i>Construction of Target Disease Network</i> | 41 |
| 3.5.2.1.7 | Prediksi Gen Hub dan PPI <i>Network Construction</i> | 41 |
| 3.5.2.1.8 | GO/KEGG <i>Enrichment Analysis</i> | 42 |
| 3.5.2.2 | <i>Molecular Docking</i> | 43 |
| 3.5.2.2.1 | Preparasi Struktur 3D Reseptor..... | 43 |
| 3.5.2.2.2 | <i>Virtual Screening</i> Reseptor dan Ligan | 44 |
| 3.5.2.2.3 | Validasi Metode <i>Docking</i> | 44 |
| 3.5.2.2.4 | <i>Docking</i> Reseptor Ligan Uji | 46 |
| 3.5.2.2.5 | Visualisasi dan Evaluasi Hasil <i>Complex Docking</i> | 47 |
| BAB IV | HASIL DAN PEMBAHASAN | 48 |
| 4.1 | Identifikasi Sampel..... | 48 |
| 4.1.1 | Ekstraksi Oregano dengan <i>Ultrasound Assisted Extraction</i> | 48 |
| 4.1.2 | Profil Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Oregano..... | 48 |
| 4.2 | <i>Network Pharmacology</i> | 50 |
| 4.2.1 | Hasil Pengumpulan Data Senyawa Kimia Oregano..... | 50 |
| 4.2.2 | Analisis <i>Druglikeness</i> Senyawa | 53 |
| 4.2.3 | ADMET <i>Profiling</i> | 55 |
| 4.1.1.1 | Absorpsi | 56 |
| 4.1.1.2 | Distribusi..... | 59 |
| 4.1.1.3 | Metabolisme..... | 60 |

| | |
|---|-----|
| 4.1.1.4 Ekskresi | 61 |
| 4.1.1.5 Toksisitas | 62 |
| 4.2.4 Hasil <i>Screening</i> Protein Target Senyawa dan Tuberkulosis | 63 |
| 4.2.5 <i>Construction of Target Disease Network</i> | 65 |
| 4.2.6 Hasil Prediksi Gen Hub dan <i>PPI Network Construction</i> | 67 |
| 4.2.7 Hasil Analisis <i>GO/KEGG Enrichment</i> | 72 |
| 4.2.7.1 <i>GO Biological Process (BP)</i> | 72 |
| 4.2.7.2 <i>GO Cellular Component (CC)</i> | 75 |
| 4.2.7.3 <i>GO Molecular Function (MF)</i> | 77 |
| 4.2.7.4 Analisis <i>KEGG Pathway</i> | 79 |
| 4.3 <i>Molecular Docking</i> | 84 |
| 4.3.1 Preparasi Struktur 3D Reseptor dan Ligan Asli | 84 |
| 4.3.2 <i>Virtual Screening</i> Reseptor dan Ligan | 87 |
| 4.3.3 Validasi <i>Metode Docking</i> | 88 |
| 4.3.3.1 Validasi Internal | 88 |
| 4.1.1.6 Validasi Eksternal | 93 |
| 4.3.4 <i>Docking</i> Reseptor-Ligan Uji | 100 |
| 4.3.5 Visualisasi dan Evaluasi Hasil <i>Complex Docking</i> | 106 |
| BAB V KESIMPULAN | 120 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 120 |
| 5.2 Saran | 121 |
| DAFTAR PUSTAKA | 122 |
| LAMPIRAN | 135 |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP | 161 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|-----|
| Tabel 1. Hasil GC-MS ekstrak etanol daun oregano..... | 49 |
| Tabel 2. Hasil GC-MS ekstrak etanol daun oregano dari Bharti <i>et al.</i> (2013)..... | 50 |
| Tabel 3. Hasil GC-MS ekstrak etanol daun oregano dari Coccimiglio <i>et al.</i> (2016) | 50 |
| Tabel 4. Data senyawa kimia oregano | 51 |
| Tabel 5. Hasil analisis <i>druglikeness</i> senyawa | 54 |
| Tabel 6. Hasil analisis absorpsi senyawa kimia oregano | 58 |
| Tabel 7. Hasil analisis distribusi senyawa kimia oregano | 59 |
| Tabel 8. Hasil analisis metabolisme senyawa kimia oregano | 60 |
| Tabel 9. Hasil analisis eliminasi senyawa kimia oregano..... | 62 |
| Tabel 10. Hasil analisis <i>toxicity</i> senyawa kimia oregano..... | 62 |
| Tabel 11. Hasil <i>screening</i> protein target senyawa kimia oregano | 64 |
| Tabel 12. Hasil <i>screening</i> protein target tuberkulosis..... | 64 |
| Tabel 13. Jumlah <i>edges</i> senyawa kimia oregano | 67 |
| Tabel 14. Data <i>degree</i> dan <i>closeness</i> top 10 gen hub | 70 |
| Tabel 15. Data hubungan top 10 gen hub dengan tuberkulosis | 71 |
| Tabel 16. Hasil analisis ontologi BP | 75 |
| Tabel 17. Hasil analisis ontologi CC | 77 |
| Tabel 18. Hasil analisis ontologi MF | 78 |
| Tabel 19. Hasil KEGG <i>pathway enrichment</i> | 80 |
| Tabel 20. Pemilihan top 5 gen hub..... | 83 |
| Tabel 21. Data struktur top 5 protein | 84 |
| Tabel 22. Hasil validasi <i>docking</i> reseptor-ligan asli | 88 |
| Tabel 23. Visualisasi 3d hasil <i>docking</i> reseptor-ligan asli..... | 90 |
| Tabel 24. Visualisasi 2d interaksi reseptor-ligan asli..... | 91 |
| Tabel 25. Hasil validasi <i>docking</i> reseptor-obat | 94 |
| Tabel 26. Visualisasi 3D interaksi reseptor-obat | 98 |
| Tabel 27. Visualisasi 3D interaksi reseptor-obat | 99 |
| Tabel 28. Hasil <i>docking</i> reseptor-ligan uji..... | 101 |
| Tabel 29. Visualisasi 3D interaksi reseptor-ligan uji..... | 102 |
| Tabel 30. Visualisasi 2D interaksi reseptor-ligan uji..... | 104 |
| Tabel 31. Hasil perbandingan interaksi reseptor-ligan (asli, obat, uji) | 117 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|-----|
| Gambar 1. Stuktur mikroskopis <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Velayati & Farnia, 2017) | 9 |
| Gambar 2. Tanaman oregano (Naquvi <i>et al.</i> , 2019)..... | 12 |
| Gambar 3. Tampilan aplikasi Cytoscape | 28 |
| Gambar 4. Tampilan aplikasi PyMOL | 32 |
| Gambar 5. Tampilan aplikasi PyRx | 32 |
| Gambar 6. Tampilan aplikasi BDS | 35 |
| Gambar 7. Alur penelitian..... | 36 |
| Gambar 8. Diagram venn dari <i>intersection targets</i> | 65 |
| Gambar 9. <i>Signaling pathway of oregano's treatment of tuberculosis</i> | 66 |
| Gambar 10. Visualisasi awal PPI Network | 68 |
| Gambar 11. Visualisasi PPI Network setelah praproses..... | 69 |
| Gambar 12. Visualisasi Top 10 gen hub berdasarkan <i>degree</i> dan <i>closeness</i> | 70 |
| Gambar 13. Plot GO BP | 73 |
| Gambar 14. Plot GO CC | 75 |
| Gambar 15. Plot GO MF | 77 |
| Gambar 16. Plot KEGG <i>pathway</i> | 80 |
| Gambar 17. Visualisasi KEGG <i>pathway</i> Th17 | 81 |
| Gambar 18. Visualisasi KEGG <i>pathway</i> IL-17..... | 82 |
| Gambar 19. Visualisasi KEGG <i>pathway</i> HIF-1 | 82 |
| Gambar 20. Visualisasi 3D reseptor..... | 85 |
| Gambar 21. Visualisasi 3D ligan asli..... | 86 |
| Gambar 23. Visualisasi hasil <i>complex docking</i> 1H2M-phytol, OGA, PX478.... | 108 |
| Gambar 24. Visualisasi hasil <i>complex docking</i> 3NMQ-carvacrol, 7PP, radicicol | 109 |
| Gambar 25. Visualisasi hasil <i>complex docking</i> 3NMQ, γ -terpinene, 7PP, radicicol | 110 |
| Gambar 26. Visualisasi hasil <i>complex docking</i> 3NMQ, <i>p</i> -cymene, 7PP, radicicol | 111 |
| Gambar 27. Visualisasi hasil <i>complex docking</i> 4BQG, cyclotetradecane, 50Q, genaldamycin | 113 |
| Gambar 28. Visualisasi hasil <i>complex docking</i> 6NJS-cyclotetradecane, KQV, niclosamide | 115 |
| Gambar 29. Visualisasi hasil <i>complex docking</i> 6ZWO, <i>p</i> -cymene, AGS, usnic acid | 116 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|-----|
| Lampiran 1. Proses dan hasil ekstraksi | 135 |
| Lampiran 2. Sertifikat pengujian GC-MS | 136 |
| Lampiran 3. Hasil GC-MS | 137 |
| Lampiran 4. Hasil Gen Protein Target Senyawa Uji..... | 141 |
| Lampiran 5. Hasil prediksi protein target tuberkulosis dari GeneCards dan DisGeNet..... | 144 |
| Lampiran 6. <i>Input</i> dan <i>output</i> data FunRich | 145 |
| Lampiran 7. Hasil <i>docking</i> 1H2M dengan 12 ligan uji..... | 146 |
| Lampiran 8. Hasil <i>docking</i> 3NMQ dengan 12 ligan uji..... | 149 |
| Lampiran 9. Hasil <i>docking</i> 4BQG dengan 12 ligan uji..... | 152 |
| Lampiran 10. Hasil <i>docking</i> 6NJS dengan 12 ligan uji..... | 155 |
| Lampiran 11. Hasil <i>docking</i> 6ZWO dan 12 ligan uji..... | 158 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* terus menjadi salah satu penyakit menular paling mematikan di seluruh dunia terutama di negara berkembang (Baptista *et al.*, 2021). *Mycobacterium tuberculosis* dianggap sebagai contoh khas transmisi aerosol melalui partikel udara kecil (55 um) yang tetap tergantung di udara dan kontaminasi buruk ruang udara berventilasi. Penularan melalui udara umumnya jauh lebih sulit dikendalikan dari sudut pandang pengendalian infeksi dan kesehatan masyarakat. Batuk dan bersin adalah fungsi tubuh yang biasanya diidentifikasi yang mengarah ke produksi aerosol, tetapi juga dihasilkan dengan bernyanyi, berbicara dan bernapas. Partikel infeksi yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) harus mencapai saluran udara terminal kecil jauh di dalam paru-paru yang kondusif untuk infeksi (Coleman *et al.*, 2022).

Sebagian besar kasus TB dapat disembuhkan dengan minum obat. Namun, tidak semua pasien yang terinfeksi TB mudah sembuh dengan pengobatan standar. Diagnosis yang tidak tepat, pengobatan yang tidak tepat, dosis, jenis, jumlah obat dan lama pengobatan yang tidak adekuat, penggunaan obat TB yang tidak teratur dan penghentian pengobatan dini secara unilateral dapat menjadi penyebab resistensi obat antituberkulosis (OAT) (Siregar, 2019). Masih terdapat tantangan yang perlu mendapat perhatian juga seperti MDR-TB, HIV-TB, TBC dengan DM,

serta meningkatnya jumlah kasus TBC pada anak dan komunitas rentan lainnya (Kemenkes RI, 2019).

Hal ini akan memfasilitasi program-program yang terus memperkuat, mempercepat, memperluas dan berinovasi dalam pengendalian TBC di negara ini, salah satunya dengan sosialisasi dan pengembangan obat baru. Pengembangan obat dapat dilakukan dengan mencari aktivitas antituberkulosis pada tanaman herbal (Endriyatno & Walid, 2022). Tanaman herbal telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit, termasuk TB. Oregano (*Origanum vulgare* L.) adalah salah satu tanaman herbal yang telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati infeksi saluran pernapasan, gangguan bronkial, gangguan pencernaan, gatal pada kulit dan flu (Br. Tarigan *et al.*, 2022). Beberapa spesies dari genus *Origanum* mengandung *carvacrol* dan *thymol* (*phenolic monoterpenes*) serta senyawa lain seperti *pcymene*, *-terpinolene*, *terpinene*, *α -terpineol*, *linalool*, *4-terpinol*, *germacrene-D* dan *α -pinene*, dalam konsentrasi yang lebih rendah dan juga menunjukkan aktivitas sifat antimikroba (Naliani *et al.*, 2023).

Peneliti menggunakan metode *ekstraksi Ultrasound-Assisted Extraction* (UAE) untuk memastikan hasil ekstraksi yang optimal. Ekstraksi dengan bantuan *ultrasound* adalah salah satu teknik yang sering meningkatkan efisiensi dan laju ekstraksi, mengurangi suhu ekstraksi, dan meningkatkan rentang pemilihan pelarut (Bahmani *et al.*, 2018). *Profiling* senyawa menggunakan teknik *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS), GC-MS merupakan alat yang sangat baik untuk analisis ekstrak karena analit semi-volatil dan volatil yang

menyusun ekstrak mudah dipisahkan, diidentifikasi dan dikuantifikasi (Pan *et al.*, 2023).

Penelitian dan pengembangan obat terus menerus dilakukan untuk terus menghasilkan produk-produk yang bermanfaat di dunia kesehatan. Tahapan yang dilakukan dalam penelitian dan pengembangan obat yaitu penyeleksian target kerja obat, dilanjutkan dengan penentuan senyawa kemudian memprediksi kinerja senyawa berdasarkan struktur kimia (*in silico*), lalu dilanjutkan dengan pengujian pra klinis (*in vitro* dan *in vivo*) dan uji klinis untuk melihat respon obat terhadap tubuh manusia. Pendekatan senyawa secara komputasi (*in silico*) salah satunya adalah pendekatan bioinformatika (Hairunnisa, 2019).

TB tetap menjadi masalah kesehatan global yang membutuhkan upaya penelitian yang berkelanjutan untuk mengatasi penyakit ini. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan aktivitas antimikroba daun oregano, termasuk terhadap Mtb, bakteri penyebab TB. Salah satunya terbukti pada penelitian oleh De Santis *et al.* (2019) yang menunjukkan bahwa ekstrak dari oregano mengandung sejumlah besar metabolit dengan nilai imunoterapi potensial untuk meningkatkan aktivitas antimikroba bawaan dengan secara bersamaan membatasi respons inflamasi. Dalam rangka memahami dan memvalidasi potensi Oregano (*Origanum vulgare* L.) dalam pengobatan TB, penelitian ini akan menginvestigasi komponen aktif dalam tanaman Oregano serta mekanisme interaksi senyawa dengan infeksi TB.

Peneliti bertujuan mengidentifikasi senyawa-senyawa potensial dari daun oregano sebagai agen antituberkulosis melalui pendekatan bioinformatika yaitu

network pharmacology dan *molecular docking*. Metode ini memungkinkan identifikasi senyawa-senyawa yang menjanjikan untuk penelitian lebih lanjut sebagai terapi TB yang baru. Selain itu, mengeksplorasi senyawa alami yang terdapat dalam tumbuhan herbal seperti oregano dapat memberikan wawasan tentang potensi penggunaannya dalam pengobatan TB. Beragam senyawa alami yang ada digunakan peneliti untuk mencari pengobatan alternatif atau pengobatan pendukung yang efektif.

Hal ini menjadi dasar peneliti untuk menyelidiki potensi daun oregano sebagai sumber senyawa antimikroba yang efektif untuk mengatasi TB. Studi penambatan molekuler *in silico* menawarkan pendekatan yang efisien untuk menyaring dan mengidentifikasi senyawa baru dengan potensi terapeutik. Dalam rangka memanfaatkan keunggulan metode *in silico*, peneliti dapat memprediksi interaksi antara senyawa-senyawa daun oregano dengan target tertentu yang terlibat dalam infeksi dan perkembangan Mtb dengan pendekatan *network pharmacology* dilanjutkan dengan *molecular docking*.

Peneliti menggunakan pendekatan *network pharmacology* untuk menganalisis jalur biologis yang terlibat dalam aktivitas antituberkulosis dari senyawa-senyawa oregano yang diidentifikasi. *Molecular docking* adalah teknik dalam bioinformatika dan kimia komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara dua molekul, yaitu protein (biasanya sebagai target) dan senyawa kecil (ligan) yang berpotensi berikatan dengannya. Tujuan utama dari *molecular docking* adalah untuk memahami dan memprediksi bagaimana ligan akan berinteraksi dengan protein target, dan memprediksi seberapa kuat ikatan antara

keduanya, dalam hal ini, target terkait dengan bakteri penyebab TB yaitu Mtb (Hairunnisa, 2019).

Diharapkan dengan melakukan penelitian pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking* terhadap senyawa-senyawa daun oregano terhadap TB memberikan kontribusi yang signifikan dalam mencari agen terapeutik baru dan memperluas pemahaman kita tentang aplikasi metode *in silico* dalam penelitian obat. Hasil penelitian ini dapat memberikan arah baru dalam pengembangan obat-obatan alami yang efektif dan berbasis bukti untuk mengatasi tuberkulosis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang didapatkan rumusan masalah sebagai berikut.

1. Apa saja senyawa potensial pada daun oregano terkait dengan aktivitas antituberkulosis?
2. Bagaimana potensi molekuler target senyawa daun oregano sebagai antituberkulosis berdasarkan *network pharmacology*?
3. Bagaimana parameter dalam *molecular docking* yang mendasari senyawa oregano sebagai antituberkulosis?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengeksplorasi senyawa potensial pada daun oregano terkait dengan antituberkulosis.

2. Memprediksi potensi molekuler target senyawa daun oregano sebagai antituberkulosis berdasarkan *network pharmacology* dengan analisis *GO/KEGG enrichment*.
3. Menguraikan parameter nilai *binding affinity*, nilai RMSD, posisi *binding pocket* reseptor-ligan, dan interaksi residu asam amino dalam *molecular docking* yang mendasari senyawa daun oregano sebagai antituberkulosis.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme molekuler interaksi senyawa-senyawa aktif oregano dengan *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian ini dapat memberikan wawasan tentang bagaimana senyawa-senyawa aktif oregano berinteraksi dengan target molekul dalam bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat membantu dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan terarah untuk mengobati TB.
2. Penemuan potensi senyawa-senyawa aktif oregano sebagai alternatif atau tambahan dalam pengobatan TB. Jika penelitian ini mengungkapkan bahwa senyawa-senyawa aktif oregano memiliki potensi pengobatan yang baik, hal ini dapat membuka jalan bagi pengembangan obat baru yang lebih efektif atau kombinasi terapi yang menggabungkan senyawa-senyawa oregano dengan obat-obatan standar. Hal ini dapat membantu mengatasi masalah resistensi obat dan meningkatkan opsi pengobatan yang tersedia untuk pasien TB.

3. Pemanfaatan sumber daya alam dan senyawa-senyawa alami untuk pengembangan obat. Penelitian ini dapat mengarah pada pemanfaatan potensi senyawa-senyawa alami yang terdapat dalam tumbuhan seperti oregano untuk pengembangan obat baru. Hal ini dapat membuka peluang untuk menjelajahi sumber daya alam yang lebih berkelanjutan dan ramah lingkungan dalam rangka pengembangan obat-obatan.
4. Kontribusi terhadap penelitian dan ilmu pengetahuan. Penelitian ini dapat memberikan kontribusi baru dalam pengetahuan tentang potensi senyawa-senyawa aktif oregano dalam pengobatan TB. Temuan dan informasi yang dihasilkan dari penelitian ini dapat berguna bagi peneliti lain yang tertarik dalam bidang terkait dan dapat membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut dalam menggali potensi sumber daya alam untuk pengobatan penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Agus, A. S. R., Purnaningtyas, S. R. D., Sari, D. R. T., Ischak, N. I., Gianti, L., & Cahyanto, H. N. (2023). *Kimia Medisinal*. In PT Global Eksekutif Teknologi. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Alfiyanti, Y. D., Ratnawati², D. E., & Anam, S. (2019). Klasifikasi Fungsi Senyawa Aktif berdasarkan Data Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) menggunakan Metode Support Vector Machine (SVM). *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi Dan Ilmu Komputer*, **3(4)**, 3244–3251.
- Allen, J. M., Simcha, D. M., Ericson, N. G., *et al.* (2011). Roles of DNA polymerase ϵ in leading and lagging-strand replication defined by a high-resolution mutation footprint of ColE1 plasmid replication. *Nucleic Acids Research*, **39(16)**, 7020–7033. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr157>
- Altê, G. A., & Rodrigues, A. L. S. (2023). Exploring the Molecular Targets for the Antidepressant and Antisucidal Effects of Ketamine Enantiomers by Using Network Pharmacology and Molecular Docking. *Pharmaceuticals*, **16(7)**, 1– 21. <https://doi.org/10.3390/ph16071013>
- Arndt, J. W., Yun, T. J., Harning, E. K., Giza, K., Rabah, D., Li, P., Luchetti, D., Shi, J., Manning, A., & Kehry, M. R. (2023). Hsp90b N-terminal domain in complex with EC44, a pyrrolo-pyrimidine methoxypyridine inhibitor. *Full WwPDB X-Ray Structure Validation Report*, **7(2010)**, 1–14.
- Astriany, D., Husein, S. G., & Mentari, R. J. (2018). Karakterisasi Bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* Menggunakan Spektrofotometri Fourier Transform Infrared. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, **6(2)**, 13–21.
- Astuty, P., & Komari, N. (2022). Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase. *Jurnal Natural Scientiae*, **2(1)**, 1–9. <https://doi.org/10.20527/jns.v2i1.5412>
- Bahmani, L., Aboonajmi, M., Arabhosseini, A., & Mirsaeedghazi, H. (2018). Effects of ultrasound pre-treatment on quantity and quality of essential oil of tarragon (*Artemisia dracunculus* L.) leaves. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, **8**, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2017.10.002>
- Bajaj, D., & K., J. (2012). Heat Shock Proteins in *Mycobacterium tuberculosis*: Involvement in Survival and Virulence of the Pathogen. *Understanding Tuberculosis - Deciphering the Secret Life of the Bacilli*, **June**, 258–276. <https://doi.org/10.5772/32379>
- Baptista, R., Bhowmick, S., Shen, J., & Mur, L. A. J. (2021). Molecular docking suggests the targets of anti-mycobacterial natural products. *Molecules*, **26(2)**,

- 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules26020475>
- Baroroh, U., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatulloh, F. G., & Yusuf, M. (2023). *Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer*. **2(1)**, 22–30.
- Basuki, S. A., & Melinda, N. (2017). Prediksi mekanisme kerja obat terhadap reseptornya secara in silico (studi pada antibiotika Sefotaksim). *Research Report*, **0(0)**, 89–94.
- Bateman, A., Martin, M. J., Orchard, S., *et al.* (2021). UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, **49(D1)**, D480–D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>
- Batool, S., Javed, M. R., Aslam, S., *et al.* (2022). Network Pharmacology and Bioinformatics Approach Reveals the Multi-Target Pharmacological Mechanism of *Fumaria indica* in the Treatment of Liver Cancer. *Pharmaceuticals*, **15(6)**, 1–18. <https://doi.org/10.3390/ph15060654>
- Bharti, V., Vasudeva, N., & Dhuan, J. S. (2013). Combination studies of *Oreganum vulgare* extract fractions and volatile oil along with ciprofloxacin and fluconazole against common fish pathogens. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **3(1)**, 239–246. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.039>
- Br. Tarigan, B. M. C., Lelyana, S., & Sugiaman, V. K. (2022). Kadar Hambat Minimum Dan Kadar Bunuh Minimum Ekstrak Etanol Daun Oregano Terhadap Pertumbuhan *Candida Albicans*. *Jurnal Ilmiah Dan Teknologi Kedokteran Gigi*, **17(2)**, 55–62. <https://doi.org/10.32509/jitekgi.v17i2.1595>
- Brasca, M. G., Mantegani, S., Amboldi, N., *et al.* (2013). Discovery of NMS-E973 as novel, selective and potent inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **21(22)**, 7047–7063. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.09.018>
- Braverman, J., Sogi, K. M., Benjamin, D., Nomura, D. K., & Stanley, S. A. (2016). HIF-1 α Is an Essential Mediator of IFN- γ -Dependent Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Immunology*, **197(4)**, 1287–1297. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600266>
- Bronowska, A. K. (2012). Thermodynamics - Interaction Studies - Solids, Liquids and Gases. *Thermodynamics - Interaction Studies - Solids, Liquids and Gases*, 1–49. <https://doi.org/10.5772/823>
- Burley, S. K., Berman, H. M., Kleywegt, G. J., Markley, J. L., Nakamura, H., & Velankar, S. (2017). Protein Data Bank (PDB): The single global macromolecular structure archive. *Methods in Molecular Biology*, **1607(06)**, 627–641. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1_26
- Casale, E., Brasca, M. G., Mantegani, S., Amboldi, N., Bindi, S., & Caronni, D. (2020). *structure of HSP90 with an inhibitor bound*, **1(2013)**, 1-13.

- Chai, Y., Huang, Y., Han, J., Chen, F., Zhu, J., Zeng, H., Li, W., & Zhang, X. (2023). To Explore the Herbal Combinations and Pharmacological Mechanisms of Yourong Huang in the Treatment of Cervical Spondylosis Based on Data Mining and Network Pharmacology. *Natural Product Communications*, **18(6)**, 1-23. <https://doi.org/10.1177/1934578X231180458>
- Coccimiglio, J., Alipour, M., Jiang, Z. H., Gottardo, C., & Suntutres, Z. (2016). Antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activities of the ethanolic *Origanum vulgare* extract and its major constituents. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/1404505>
- Cockerill, P. N. (2011). Structure and function of active chromatin and DNase I hypersensitive sites. *FEBS Journal*, **278(13)**, 2182–2210. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08128.x>
- Coleman, M., Martinez, L., Theron, G., Wood, R., & Marais, B. (2022). Mycobacterium tuberculosis Transmission in High-Incidence Settings—New Paradigms and Insights. *Pathogens*, **11(11)**, 1–20. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111228>
- 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(March)**, 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- De Santis, F., Poerio, N., Gismondi, A., Nanni, V., Marco, G. Di, Nisini, R., Thaller, M. C., Canini, A., & Fraziano, M. (2019). Hydroalcoholic extract from *Origanum vulgare* induces a combined anti-mycobacterial and anti-inflammatory response in innate immune cells. *PLoS ONE*, **14(3)**, 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213150>
- Dhorajiwala, T. M., Halder, S. T., & Samant, L. (2019). Comparative in silico molecular docking analysis of l-threonine-3-dehydrogenase, a protein target against African trypanosomiasis using selected phytochemicals. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, **6(3)**, 101–108. <https://doi.org/10.29252/JABR.06.03.04>
- Diva Candraningrat, I. D. A. A., Santika, A. A. G. J., Dharmayanti, I. A. M. S., & Prayascita, P. W. (2021). Review Kemampuan Metode Gc-MS Dalam Identifikasi Flunitrazepam Terkait Dengan Aspek Forensik Dan Klinik. *Jurnal Kimia*, **15(1)**, 1-12. <https://doi.org/10.24843/jchem.2021.v15.i01.p03>
- do Amaral, M. J., de Andrade Rosa, I., Andrade, S. A., Fang, X., Andrade, L. R., Costa, M. L., & Mermelstein, C. (2022). The perinuclear region concentrates disordered proteins with predicted phase separation distributed in a 3D network of cytoskeletal filaments and organelles. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, **1869(1)**, 1–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119161>

- Dzurida, A. A., & Santoso, B. (2018). Molecular Docking of Natural Product in *Achyranthes aspera* and *Anisi stellati* on Mycobacterium tuberculosis Protein (5IBD and 5IBE). *The 7th University Research Colloquium 2018*, 389–394.
- Ebrahim, H. Y., Akl, M. R., Elsayed, H. E., *et al.* (2017). Usnic Acid Benzylidene Analogues as Potent Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitors for the Control of Breast Malignancies. *Journal of Natural Products*, **80(4)**, 932–952. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00917>
- Elkins, J. M., Hewitson, K. S., McNeill, L.A. Schlemminger, I., & Seibel, J. F. (2020). Factor Inhibiting HIF-1 alpha in complex with HIF-1 alpha fragment peptide. In *Full wwPDB X-ray Structure Validation Report*, **1(2002)**, 1-13.
- Elkins, J. M., Hewitson, K. S., McNeill, L. A., Seibel, J. F., Schlemminger, I., Pugh, C. W., Ratcliffe, P. J., & Schofield, C. J. (2003). Structure of factor-inhibiting hypoxia-inducible factor (HIF) reveals mechanism of oxidative modification of HIF-1 α . *Journal of Biological Chemistry*, **278(3)**, 1802–1806. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200644200>
- Endriyatno, N. C., & Walid, M. (2022). Studi In Silico Kandungan Senyawa Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) terhadap Protein Dihydrofolate Reductase Pada Mycobacterium tuberculosis. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, **19(1)**, 87–98. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v19i1.18044>
- Esquivel-Solís, H., Quiñones-Falconi, F., Zarain-Herzberg, A., Amieva-Fernández, R. I., & López-Vidal, Y. (2009). Impaired activation of Stat1 and c-Jun as a possible defect in macrophages of patients with active tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*, **158(1)**, 45–54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03985.x>
- Failiza, W., Mohamad, W., Amanah, A., Abduraman, M. A., Sulaiman, S. F., Wahab, H. A., & Tan, M. L. (2022). The Effects of Deoxyelephantopin on the Akt / mTOR / P70S6K Signaling Pathway in MCF-7 Breast Carcinoma Cells In Vitro. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, **13(2)**, 148–159. <https://doi.org/10.1177/0976500X221114003>
- Fan, X. Z., Xu, J., Files, M., Cirillo, J. D., Endsley, J. J., Zhou, J., & Endsley, M. A. (2019). Dual activity of niclosamide to suppress replication of integrated HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis (Beijing). *Tuberculosis*, **116(December)**, S28–S33. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.008>
- Farida Suhud. (2015). Uji Aktivitas in-silico Senyawa baru 1-Benzil-3-benzoilurea induk dan tersubstitusi sebagai agen antiproliferatif. *Jurnal Farmasi Indonesia*, **7(4)**, 245-251.
- Feng, Y., Wang, Q., & Wang, T. (2017). Drug Target Protein-Protein Interaction Networks: A Systematic Perspective. *BioMed Research International*, **2017**, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/1289259>

- Flores-Holguín, N., Frau, J., & Glossman-Mitnik, D. (2021). In Silico Pharmacokinetics, ADMET Study and Conceptual DFT Analysis of Two Plant Cyclopeptides Isolated From Rosaceae as a Computational Peptidology Approach. *Frontiers in Chemistry*, **9**(August), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.708364>
- Frimayanti, N., Lukman, A., Nathania, L., Program, S., Farmasi, F., Farmasi, S., Tingi, I., & Farmasi, R. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*, **6**(1), 54–62. <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>
- G. Syahputra, L. Ambarsari, & T. Sumaryada. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, **10**(1), 55–67.
- Gallo, K., Goede, A., Preissner, R., & Gohlke, B. O. (2022). SuperPred 3.0: drug classification and target prediction - a machine learning approach. *Nucleic Acids Research*, **50**(W1), W726–W731. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac297>
- Gani, A. A., Mukarlina, & Rusmiyanto, E. (2017). Profil GC-MS dan Potensi Bioherbisida Ekstrak Metanol Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.) Terhadap Gulma Maman Ungu (*Cleome rutidosperma* D.C.). *Jurnal Protobiont*, **6**(2), 22–28.
- Gao, X., Li, S., Cong, C., Wang, Y., & Xu, L. (2021). A Network Pharmacology Approach to Estimate Potential Targets of the Active Ingredients of Epimedium for Alleviating Mild Cognitive Impairment and Treating Alzheimer's Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2021/2302680>
- Ge, S. X., Jung, D., Jung, D., & Yao, R. (2018). ShinyGO: a graphical enrichment tool for ani-mals and plants. *BioRxiv*, **36**(8), 2628–2629. <https://doi.org/10.1101/082511>.Lai
- Hairunnisa, H. (2019). Sulitnya Menemukan Obat Baru di Indonesia. *Majalah Farmasetika*, **4**(1), 16-21. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i1.22517>
- Handaratri, A., & Yuniati, Y. (2019). Kajian Ekstraksi Antosianin dari Buah Murbei dengan Metode Sonikasi dan Microwave. *Reka Buana : Jurnal Ilmiah Teknik Sipil Dan Teknik Kimia*, **4**(1), 63-67. <https://doi.org/10.33366/rekabuana.v4i1.1162>
- Hariono, M., Rollando, R., Karamoy, J., Hariyono, P., Atmono, M., Djohan, M., Wiwy, W., Nuwarda, R., Kurniawan, C., Salin, N., & Wahab, H. (2020). Bioguided fractionation of local plants against matrix metalloproteinase9 and its cytotoxicity against breast cancer cell models: In silico and in vitro study. *Molecules*, **25**(20), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules25204691>

- Harnagel, A., Lopez Quezada, L., Park, S. W., *et al.* (2021). Nonredundant functions of Mycobacterium tuberculosis chaperones promote survival under stress. *Molecular Microbiology*, **115**(2), 272–289. <https://doi.org/10.1111/mmi.14615>
- Hasnain, S. E., Ehtesham, N. Z., & Grover, S. (2019). Mycobacterium tuberculosis: Molecular infection biology, pathogenesis, diagnostics and new interventions. In *Mycobacterium Tuberculosis: Molecular Infection Biology, Pathogenesis, Diagnostics and New Interventions*. Springer Singapore. **8**, 47-52. <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9413-4>
- Herdini, & Setyawati, I. R. (2023). Studi In Silico : Senyawa Aktif Akar Senggugu (*Clerodendrum serratum*) terhadap Penghambatan Reseptor Human Chitotriosidase-1 (hCHIT1) sebagai Antiasma. *Saintsech*, **33**(2), 81–97.
- Hotmian, E., Suoth, E., Fatimawali, & Tallei, T. (2021). GC-MS (*Gas Chromatography - Mass Spectrometry*) Analysis of Nut Grass Tuber (*Cyperus rotundus* L.) Methanolic Extract. *Pharmacon*, **10**(2), 849–856.
- Islam, M. T., Ali, E. S., Uddin, S. J., *et al.* (2018). Phytol: A review of biomedical activities. *Food and Chemical Toxicology*, **121**(August), 82–94. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.032>
- Jaiswal, N., & Kumar, A. (2023). A soft-computation hybrid method for search of the antibiotic-resistant gene in Mycobacterium tuberculosis for promising drug target identification and antimycobacterial lead discovery. *Bioinformatics Advances*, **3**(1), 1–15. <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbad090>
- Jamaati, H., Mortaz, E., Pajouhi, Z., Folkerts, G., Movassaghi, M., Moloudizargari, M., Adcock, I. M., & Garssen, J. (2017). Nitric oxide in the pathogenesis and treatment of tuberculosis. *Frontiers in Microbiology*, **8**(OCT), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02008>
- Kaufmann, S. H. E., & Dorhoi, A. (2013). Inflammation in tuberculosis: Interactions, imbalances and interventions. *Current Opinion in Immunology*, **25**(4), 441–449. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.005>
- Kemenkes RI. (2019). *Profil Kesehatan Indonesia 2018*. In Kementerian Kesehatan RI. Jakarta, Indonesia.
- Kenedyanti, E., & Sulistyorini, L. (2017). Analisis Mycobacterium Tuberculosis Dan Kondisi Fisik Rumah Dengan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, **5**(2), 152–162. <https://doi.org/10.20473/jbe.v5i2.2017.152-162>
- Kiehn, O., & Car. (2018). Optogenetically controlled protein kinases for regulation of cellular signaling. *Chem Soc Rev*, **47**(7), 1–60. <https://doi.org/10.1039/c7cs00404d>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B.

- A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2021). PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, **49(D1)**, D1388–D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Kumari, N., Menghani, E., & Mithal, R. (2019). *Bioactive Compounds characterization and Antibacterial Potentials of Actinomycetes isolated from Rhizospheric soil*. **78(November)**, 793–798.
- Li, Q., Xie, Y., Cui, Z., Huang, H., Yang, C., Yuan, B., Shen, P., & Shi, C. (2021). Activation of hypoxia-inducible factor 1 (Hif-1) enhanced bactericidal effects of macrophages to Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*, **126(December 2020)**, 102044. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102044>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, **1(4)**, 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Liu, S., Liu, N., Wang, H., Zhang, X., Yao, Y., Zhang, S., & Shi, L. (2021). CCR5 Promoter Polymorphisms Associated With Pulmonary Tuberculosis in a Chinese Han Population. *Frontiers in Immunology*, **11(February)**, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.544548>
- Longchuan, B., Zhou, H., Xu, R., Zhao, Y., Krishnapriya, Chinnaswamy, McEachern, D., & Etc. (2020). A Potent and Selective Small-molecule Degradator of STAT3 Achieves Complete Tumor Regression in vivo. *Cancel Cell*, **36(5)**, 498–511. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.10.002.A>
- Lv, J., He, X., Wang, H., Wang, Z., Kelly, G. T., Wang, X., Chen, Y., Wang, T., & Qian, Z. (2017). TLR4-NOX2 axis regulates the phagocytosis and killing of Mycobacterium tuberculosis by macrophages. *BMC Pulmonary Medicine*, **17(1)**, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0517-0>
- Magwenyane, A. M., Mhlongo, N. N., Lawal, M. M., Amoako, D. G., Somboro, A. M., Sosibo, S. C., Shunmugam, L., Khan, R. B., & Kumalo, H. M. (2020). Understanding the Hsp90 N-terminal dynamics: Structural and molecular insights into the therapeutic activities of anticancer inhibitors radicicol (RD) and radicicol derivative (NVP-YUA922). *Molecules*, **25(8)**. <https://doi.org/10.3390/molecules25081785>
- Mahnashi, M. H., Koganole, P., R, P. K. S., Ashgar, S. S., Shaikh, I. A., Joshi, S. D., & Alqahtani, A. S. (2023). Synthesis , Molecular Docking Study , and Biological Evaluation Reductase and DHFR Enzyme Inhibitors. *Antibiotics*, **12(763)**, 1–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/antibiotics12040763>
- Majeed, S., Singh, P., Sharma, N., & Sharma, S. (2016). Title: Role of matrix metalloproteinase -9 in progression of tuberculous meningitis: A pilot study in patients at different stages of the disease. *BMC Infectious Diseases*, **16(1)**, 1– 7. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1953-9>

- Mar'iyah, K., & Zulkarnain. (2021). Patofisiologi penyakit infeksi tuberkulosis. *In Prosiding Seminar Nasional Biologi*, **7(1)**, 88–92.
- Maulana, R. U., Wardani, A. K., & Utami, C. P. (2022). In-Silico Analysis of Active Compounds from Herbal Plants Against Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a) of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *Research Square*, **1(1)**, 1–11.
- Meagher, J. L., & Stuckey, J. A. (2023). Stat3 Core in complex with compound SD36. In *Full wwPDB X-ray Structure Validation Report 1(2019)*, 1-10. <https://www.wwpdb.org/validation/2017/NMRValidationReportHelp>
- Michalaki, A., Karantonis, H. C., Kritikou, A. S., Thomaidis, N. S., & Dasenaki, M. E. (2023). Ultrasound-Assisted Extraction of Total Phenolic Compounds and Antioxidant Activity Evaluation from Oregano (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*) Using Response Surface Methodology and Identification of Specific Phenolic Compounds with HPLC-PDA and Q-TOF-MS/MS. *Molecules*, **28(5)**, 1-18. <https://doi.org/10.3390/molecules28052033>
- Mohanty, M., & Mohanty, P. S. (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatshefte Fur Chemie*, **154(7)**, 683– 707. <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>
- Mourik, B. C., Lubberts, E., de Steenwinkel, J. E. M., Ottenhoff, T. H. M., & Leenen, P. J. M. (2017). Interactions between type 1 interferons and the Th17 response in tuberculosis: Lessons learned from autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, **8(APR)**, 1-31. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00294>
- Muñoz-Lasso, D. C., Romá-Mateo, C., Pallardó, F. V., & Gonzalez-Cabo, P. (2020). Much More Than a Scaffold: Cytoskeletal Proteins in Neurological Disorders. *Cells*, **9(2)**, 1–41. <https://doi.org/10.3390/cells9020358>
- Nabila, A. A., Febriani, R., Kartikasari, L. E., Anggaranti, I., & Santoso, B. (2016). Evaluasi Interaksi Tiga Dimensi Inhibitor Glikogen Fosforilase (3CEM) Menggunakan Vina dan Autodock. *The 4th Univesity Research Coloquium 2016*, 170–175.
- Naliani, S., Lelyana, S., Mandalas, H. Y., Laurence, J. F., Sugiaman, V. K., Wibisono, J. A. V., & Lesmana, D. (2023). Efek Ekstrak Daun Oregano (*Origanum vulgare*) terhadap Plat Resin Akrilik Heat-Cured yang Dikontaminasi *Candida albicans* dan *Streptococcus mutans*. *E-GiGi*, **11(1)**, 79–85. <https://doi.org/10.35790/eg.v11i1.44461>
- Naquvi, K. J., Ahamad, J., Salma, A., Ansari, S. H., & Najmi, A. K. (2019). a Critical Review on Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Uses of *Origanum Vulgare* Linn. *International Research Journal Of Pharmacy*, **10(3)**, 7–11. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.100370>
- Owoloye, A. J., Ligali, F. C., Enejoh, O. A., Musa, A. Z., Aina, O., Idowu, E. T., &

- Oyebola, K. M. (2022). Molecular docking, simulation and binding free energy analysis of small molecules as Pf HT1 inhibitors. *PLoS ONE*, **17**(8 July), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268269>
- Pagán, A. J., Lee, L. J., Edwards-Hicks, J., Moens, C. B., Tobin, D. M., Busch-Nentwich, E. M., Pearce, E. L., & Ramakrishnan, L. (2022). mTOR-regulated mitochondrial metabolism limits mycobacterium-induced cytotoxicity. *Cell*, **185**(20), 3720-3738.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.018>
- Pan, L., Qin, Y., Chen, M., Liu, H., Liu, S., Sun, X., Wang, X., Chen, L., Xie, F., Cui, H., Wang, T., Liu, R., & Sun, P. (2023). Accurate identification and quantification of ultra-multi-target flavours in essential oils through a combination of retention index distribution-based parallel dual-column GC-MS/MS and analyte protectants. *Industrial Crops and Products*, **193**, 116186. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.116186>
- Pathan, M., Keerthikumar, S., Chisanga, D., *et al.* (2017). A novel community driven software for functional enrichment analysis of extracellular vesicles data. *Journal of Extracellular Vesicles*, **6**(1). <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1321455>
- Piñero, J., Ramírez-Anguita, J. M., Saüch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F., & Furlong, L. I. (2020). The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. *Nucleic Acids Research*, **48**(D1), D845–D855. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1021>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015b). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Poladian, N., Orujyan, D., Narinyan, W., Oganyan, A. K., Navasardyan, I., Velpuri, P., Chorbajian, A., & Venketaraman, V. (2023). Role of NF-κB during Mycobacterium tuberculosis Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24021772>
- Pratama, A. A., Rifai, Y., & Marzuki, A. (2017). Docking Molekuler Senyawa 5,5'-Dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, **21**(3), 67–69. <https://doi.org/10.20956/mff.v21i3.6857>
- Queval, C. J., Song, O. R., Deboosère, N., Delorme, V., Debrie, A. S., Iantomasi, R., Veyron-Churlet, R., Jouny, S., Redhage, K., Deloison, G., Baulard, A., Chamailard, M., Loch, C., & Brodin, P. (2016). STAT3 represses nitric oxide synthesis in human macrophages upon Mycobacterium tuberculosis infection. *Scientific Reports*, **6**(July), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep29297>
- Ramis, I. B., Vianna, J. S., Reis, A. J., Von Groll, A., Ramos, D. F., Viveiros, M., & Da Silva, P. E. A. (2018). Antimicrobial and Efflux Inhibitor Activity of

- Usnic Acid Against Mycobacterium abscessus. *Planta Medica*, **84(17)**, 1265–1270. <https://doi.org/10.1055/a-0639-5412>
- Rashidian, G., Boldaji, J. ., Rainis, S., & Proki, M. . (2021). Responses and Resistance against *Aeromonas hydrophila* Challenge. *Animals*, **11(299)**, 1–12.
- Reimand, J., Isserlin, R., Voisin, V., Kucera, M., Tannus-Lopes, C., Rostamianfar, A., Wadi, L., Meyer, M., Wong, J., Xu, C., Merico, D., & Bader, G. D. (2019). Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap. *Nature Protocols*, **14(2)**, 482–517. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0103-9>
- Safran, M., Rosen, N., Twik, M., BarShir, R., Stein, T. I., Dahary, D., Fishilevich, S., & Lancet, D. (2021). *The GeneCards Suite BT - Practical Guide to Life Science Databases* (I. Abugessaisa & T. Kasukawa (eds.); pp. 27–56). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-5812-9_2
- Saharani, Yuniastuti, Susanti, R., & WH, N. (2021). Identifikasi Senyawa Bioaktif Tanaman *Syzygium Aromaticum* Sebagai Imunostimulan Melalui Toll-Like Receptor Signaling Pathway Berdasarkan Interaksi Senyawa-Protein Secara In Silico. *Prosiding Semnas Biologi Ke-9*, **9(1)**, 310–316.
- Sandag, G. A., & Taju, S. W. (2019). Bioinformatics Tools for Data Processing and Prediction of Protein Function. *CogITO Smart Journal*, **4(2)**, 305–315. <https://doi.org/10.31154/cogito.v4i2.137.305-315>
- Santoso, B. (2019). In silico Study of Selected Molecules of Sea Cucumber as Antimitotic Using PyRx-Vina Program Kajian in silico Senyawa Terpilih Dari Sea Cucumber Sebagai Agen Antimitotik Menggunakan Program PyRx-Vina. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technolog*, **1(2)**, 33–38.
- Saputra, D. P. D. (2018). Molecular Docking Sianidin dan Peonidin sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, **7(1)**, 28. <https://doi.org/10.24843/jfu.2018.v07.i01.p04>
- Sayidah, D., Sri Rahardjo, S., & Murti, B. (2018). Risk Factors of Tuberculosis: A New Path Analysis Evidence from Ponorogo, East Java. *Journal of Epidemiology and Public Health*, **3(3)**, 104–104. <https://doi.org/10.26911/theicph.2018.01.65>
- Scaiola, A., Mangia, F., Imseng, S., Boehringer, D., Ban, N., & Maier, T. (2022). *cryo-EM structure of human mTOR complex 2, focused on one half* (Vol. 1, Issue 2020).
- Schuetz, B. (2016). *Oil of oregano: Nature's antiseptic and antioxidant*. Healthy Living Publications.
- Sejati, A., & Sofiana, L. (2015). Faktor-Faktor Terjadinya Tuberkulosis. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, **10(2)**, 122.

- Setiawan, F. F., & Istyastono, P. (2015). Uji In Silico Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, **12(2)**, 77–80.
- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). Kajian Pendekatan Penempatan Ligan Pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika. *Jurnal Sains Dan Seni ITS*, **6(2)**, 2–6. <https://doi.org/10.12962/j23373520.v6i2.25468>
- Sholeh, M. I., Tindangen, M., & Nurhadi. (2022). Analisis Penerapan Analogi dalam Pembelajaran Kimia. *Seminar Nasional Pendidikan Profesi Guru*, 105–111.
- Sigalingging, I. N., Hidayat, W., & Tarigan, F. L. (2019). Pengaruh Pengetahuan, Sikap, Riwayat Kontak Dan Kondisi Rumah terhadap Kejadian Tb Paru di Wilayah Kerja UPTD Puskesmas Hutarakyat Kabupaten Dairi Tahun 2019. *Jurnal Ilmiah Simatek*, **3(3)**, 87–99. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Simillion, C., Liechti, R., Lischer, H. E. L., Ioannidis, V., & Bruggmann, R. (2017). Avoiding the pitfalls of gene set enrichment analysis with SetRank. *BMC Bioinformatics*, **18(1)**, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1571-6>
- Simirgiotis, M. J., Burton, D., Parra, F., López, J., Muñoz, P., Escobar, H., & Parra, C. (2020). Antioxidant and antibacterial capacities of origanum vulgare l. Essential oil from the arid andean region of chile and its chemical characterization by gc-ms. *Metabolites*, **10(10)**, 1–12. <https://doi.org/10.3390/metabo10100414>
- Siregar, S. R. (2019). Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB). *Jurnal Averrous*, **5(2)**, 26–43. <https://doi.org/10.3329/bjmm.v3i1.2962>
- Siswodihardjo, S. (2018). KIMIA MEDISINAL 2, Edisi Kedua, 2016. In *Airlangga University Press: Vol. 5 (2)* (Issue October 2016). Airlangga University Press.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2021). The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Research*, **49(D1)**, D605–D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>
- T. Andriani, Mawaddah, N., & Erlina, L. (2016). *In Silico Study ff Hibiscus Sabdariffa Linn. Active Compounds In Glp-1r: Potential As Antidiabetic Drug*. **17(2)**, 1–23.
- Thomas, P. D. (2017). The Gene Ontology and the meaning of biological function. *Methods Mol Biol*, **1(1)**, 1–9. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3743-1>
- Tijjani, H., Olatunde, A., Adegunloye, A. P., & Ishola, A. A. (2022). Chapter 14 -

- In silico insight into the interaction of 4-aminoquinolines with selected SARS-CoV-2 structural and nonstructural proteins. In C. B. T.-C. D. D. Egbuna (Ed.), *Drug Discovery Update* (pp. 313–333). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95578-2.00001-7>
- Triyastuti, M. S., & Djaeni, M. (2019). Perbaikan Proses Produksi Antosianin dari Kelopak Bunga Rosella dengan Ekstraksi Berbantuan Ultrasound. *Teknik*, **40(2)**, 115. <https://doi.org/10.14710/teknik.v39i3.23258>
- Velayati, A. A., & Farnia, P. (2017). Atlas of Mycobacterium Tuberculosis. In *Atlas of Mycobacterium Tuberculosis*. Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/c2015-0-00386-0>
- Wang, T., Pulkkinen, O. I., & Aittokallio, T. (2022). Target-specific compound selectivity for multi-target drug discovery and repurposing. *Frontiers in Pharmacology*, **13(September)**, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1003480>
- Wati, W., Widodo, G. P., & Herowati, R. (2020). Prediction of Pharmacokinetics Parameter and Molecular Docking Study of Antidiabetic Compounds from *Syzygium polyanthum* and *Syzygium cumini*. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, **23(6)**, 189–195. <https://doi.org/10.14710/jksa.23.6.189-195>
- Weake, V. M., & Workman, J. L. (2009). Histone Ubiquitination. In *Handbook of Cell Signaling, Second Edition* (Second Edi, Vol. 3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374145-5.00292-8>
- Widiyana, A. P. (2021). Desain Komputasi dari Turunan Senyawa Kuinazolin-4(3H)-on sebagai Inhibitor Siklooksigenase-2 (COX-2). *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, **7(2)**, 163–170.
- Wu, X. (2023). Broader Function of Ficolins in Infectious Diseases. *Austin Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine*, **10(1)**, 1–7.
- Xiong, W., Wen, Q., Du, X., Wang, J., He, W., Wang, R., Hu, S., Zhou, X., Yang, J., Gao, Y., & Ma, L. (2018). Novel Function of Cyclooxygenase-2: Suppressing Mycobacteria by Promoting Autophagy via the Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *Journal of Infectious Diseases*, **217(8)**, 1267–1279. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy033>
- Yang, C.-S., Yuk, J.-M., & Jo, E.-K. (2009). The Role of Nitric Oxide in Mycobacterial Infections. *Immune Network*, **9(2)**, 46. <https://doi.org/10.4110/in.2009.9.2.46>
- Yeni, & Hadi Tjahjono, D. (2017). Homology Modeling Epitop Isocitrate Dehydrogenase Tipe 1 (R132H) 2 Homology Modeling of Isocitrate Dehydrogenase Type 1 (R132H) Epitopes 2 Using Modeller, I-Tasser and (Ps) for Glioma Vaccine. *Research Square*, **4(1)**, 21–32.
- Yu, J., Murali, T., & Finley, R. L. (2012). Assigning confidence scores to protein-protein interactions. *Methods in Molecular Biology*, **812**, 161–174.

https://doi.org/10.1007/978-1-61779-455-1_9

- Yulianti, W., Ayuningtyas, G., Martini, R., & Resmeiliana, I. (2021). Pengaruh Metode Ekstraksi dan Polaritas Pelarut terhadap Kadar Fenolik Total Daun Kersen (*Muntingia calabura* L). *Jurnal Sains Terapan*, **10(2)**, 41–49. <https://doi.org/10.29244/jstsv.10.2.41-49>
- Yun, T. J., Harning, E. K., Giza, K., Rabah, D., Li, P., Arndt, J. W., Luchetti, D., Biamonte, M. A., Shi, J., Lundgren, K., Manning, A., & Kehry, M. R. (2011). EC144, a Synthetic Inhibitor of Heat Shock Protein 90, Blocks Innate and Adaptive Immune Responses in Models of Inflammation and Autoimmunity. *The Journal of Immunology*, **186(1)**, 563–575. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000222>
- Zhai, W., Wu, F., Zhang, Y., Fu, Y., & Liu, Z. (2019). The immune escape mechanisms of Mycobacterium Tuberculosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20(2)**. <https://doi.org/10.3390/ijms20020340>
- Zheng, Y. L., Su, X., Chen, Y. M., Guo, J. B., Song, G., Yang, Z., Chen, P. J., & Wang, X. Q. (2022). microRNA-Based Network and Pathway Analysis for Neuropathic Pain in Rodent Models. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8(January)**, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.780730>
- Zhou, P., Shen, J., Ge, X., Ding, F., Zhang, H., Huang, X., Zhao, C., Li, M., & Li, Z. (2023). Classification and characterisation of extracellular vesicles-related tuberculosis subgroups and immune cell profiles. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **April**, 1–13. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17836>
- Zuhri, U. M., Purwaningsih, E. H., Fadilah, F., & Yuliana, N. D. (2022). Network pharmacology integrated molecular dynamics reveals the bioactive compounds and potential targets of *Tinospora crispa* Linn. as insulin sensitizer. *PLoS ONE*, **17(6 Jun)**, 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251837>