

**DESAIN DAN STUDI INTERAKSI  
SENYAWA *N'*-(3,5-DINITROBENZOYL)-ISONICOTINOHYDRAZIDE PADA  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN  
REDUCTASE (INHA)**

**Ruswanto**

Program Studi Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya

Email : ruzhone@gmail.co

**ABSTRAK**

Pada penelitian ini dilakukan proses *docking* dari senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide terhadap reseptor Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl carrier Protein Reductase (INHA). Kode reseptor yang digunakan adalah 2H7I, 2H7L dan 2X23 yang di download dari situs *protein data bank* (PDB). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui interaksi dan toksisitas senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide terhadap reseptor INHA. Semua senyawa di-*docking*-an menggunakan aplikasi *ArgusLab 4.0.1*. Proses *docking* yang dilakukan dengan memilih metode *ArgusDock*. Validasi *docking* dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang diperoleh < 2. Analisis hasil *docking* menunjukkan bahwa senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide dapat diprediksi memiliki interaksi yang lebih baik daripada senyawa pembanding isoniazid. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide memiliki aktivitas penghambatan terhadap reseptor INHA. Hasil uji toksisitas menggunakan program ECOSAR (*Ecological Structure Activity Relationships*) senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide memiliki nilai LC<sub>50</sub> dan EC<sub>50</sub> > 100 mg/ L sehingga termasuk dalam kategori rendah karena > 100 mg/ L. Sedang dari uji toksisitas menggunakan program Toxtree menunjukan bahwa senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide termasuk dalam kategori 3 (*High Class*) sehingga tidak terjamin keamanannya tetapi tidak bersifat karsinogenik genotoksik dan nongenotoksik

**Kata kunci** : *Docking*, isoniazid, INHA, toksisitas.

**PENDAHULUAN**

Di Indonesia tuberkulosis (TBC) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Indonesia menduduki urutan ketiga dalam jumlah penderita tuberkulosis terbesar setelah India dan Cina. Secara umum, 2 milyar orang terinfeksi dan 2-3 juta orang meninggal karena tuberkulosis setiap tahun (Sukandar, 2008). Tuberkulosis merupakan suatu penyakit menular yang paling sering (sekitar 80%) terjadi di paru-paru, penyebabnya adalah suatu basil Gram-positif tahan asam dengan pertumbuhan sangat lamban yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. Basil ini lamban sekali pertumbuhannya dan sangat

ulet, karena dinding selnya mengandung kompleks lipida-glikolipida serta lilin (wax), yang sulit ditembus zat kimia (Tjay, 2007).

Pengobatan infeksi bakteri tahan asam masih merupakan persoalan dan tantangan dalam bidang kemoterapi. Faktor yang mempersulit pengobatan antara lain kurangnya daya tahan hospes terhadap mikobakteria, kurangnya daya bakterisid obat yang ada, timbulnya resistensi kuman terhadap obat dan masalah efek samping obat (Istiantoro, 2007).

Obat TBC sampai saat ini masih dikembangkan, pengembangan obat dapat dilakukan dengan cara modifikasi molekul

yang digunakan untuk mengembangkan obat baru dengan aktivitas yang dikehendaki, antara lain meningkatkan aktivitas obat, menurunkan efek samping atau toksisitas, meningkatkan selektivitas obat, memperpanjang masa kerja obat dan meningkatkan kenyamanan penggunaan obat. Modifikasi molekul pada umumnya dapat dilakukan dengan cara seleksi atau sintesis obat dan modifikasi obat yang telah diketahui aktivitas biologisnya (Siswandono, 2000).

Obat TBC yang dikembangkan salah satunya yaitu isoniazid. Isoniazid merupakan tuberkulostatik paling kuat terhadap *M. tuberculosis* (dalam fase istirahat) dan bersifat bakterisid terhadap basil yang sedang tumbuh pesat, mekanisme kerjanya berdasarkan terganggunya sintesa mycolic acid yang diperlukan untuk membangun dinding bakteri (Tjay, 2007). Pengembangan obat isoniazid dengan modifikasi molekul telah banyak dilakukan diantaranya, Sriram et al (2009) membuat berbagai hidrazinocarbothioamides isonicotinoyl yang dibuat dengan mereaksikan isonicotinoyl hydrazide (INH) dengan garam kalium sesuai fenil tersubstitusi thiocarbamate dan diuji untuk aktivitas anti-mikobakteri secara *in vitro* terhadap *M. tuberculosis* H37Rv dan INH resisten *M. tuberculosis* dengan menggunakan metode pengenceran agar. Diantara senyawa hasil sintesis, 2-isonicotinoyl-*N*-[2-(trifluoromethyl)fenil] hydrazinecarbo thioamide merupakan senyawa yang

paling ampuh dengan hambatan minimum konsentrasi 0,58  $\mu\text{M}$  terhadap *M. tuberculosis* H37Rv dan INH resisten *M. tuberculosis*. Dalam hal ini, dapat disimpulkan bahwa lipofilitas senyawa sintesis meningkat tajam dibanding dengan INH. Hal ini dapat membuat senyawa tersebut mampu menembus berbagai biomembran, akibatnya meningkatkan sifat permeasi melalui membran sel mikobakteri.

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti telah mendesain dan mempelajari interaksi senyawa turunan isoniazid lainnya yaitu senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide, di mana senyawa tersebut mempunyai nilai Log P yang lebih tinggi dari pada senyawa isoniazid yang akan meningkatkan kelarutan senyawa organik dalam lemak yang akan berhubungan dengan penembusan membran sel sehingga senyawa non polar yang mudah larut dalam lemak akan memiliki nilai koefisien partisi lemak/air yang besar maka senyawa dapat dengan mudah menembus membran sel secara difusi pasif. Tujuan dari penelitian yang telah peneliti lakukan mempelajari interaksi senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl carrier Protein Reductase (INHA) dan mempelajari toksisitas senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide secara *in silico*.

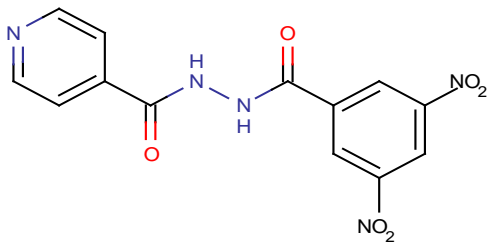
## METODOLOGI PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu berupa perangkat keras dan lunak komputer. Perangkat tersebut berupa personal komputer dengan spesifikasi Intel® Celeron® dengan spesifikasi CPU B800 @ 1,5 GHz, 2048MB RAM dan perangkat lunak seperti, *argusLab*, MarvinSketch versi 5.2, Chemoffice, MOE, *Toxtree*, ECOSAR.

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu reseptor *INHA* (kode 2H7I, 2H7L dan 2X23) dan *native ligand* dan struktur senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide*.



**Gambar 1.** *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* (Chemdraw ultra 8.0)

### Studi *In Silico*

Studi *In Silico* senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotino hydrazide* terhadap *InhA* dilakukan dengan beberapa tahap.

### Preparasi Ligan (Senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotino-hydrazide*)

Ligan digambar dengan menggunakan *software marvin sketch* 5.2 kemudian dilakukan optimasi geometri dan protonasi pada pH 7,4. Selanjutnya

disimpan dengan format .mrv. Setelah itu dilakukan *Conformational search* dan *save as file* dalam bentuk *pdb* dan *mol2*.

### Docking dengan *ArgusLab*

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

### Validasi Metode *Docking*

Validasi metode *docking* dilakukan dengan *software ArgusLab*. Validasi ini dilakukan terhadap ligan *valid* dan hasil *docking*. Parameter yang digunakan yaitu parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode *docking* dikatakan valid jika memiliki nilai  $RMSD \leq 2$ .

### Analisis Hasil *Docking*

Reseptor dan ligan yang telah di-*docking*-kan kemudian diubah menjadi bentuk *pdb* lalu dianalisis menggunakan *software Molegro Molecular Viewer* (MMV) dengan dilihat interaksinya dalam bentuk 2D dan 3D (Wardani, 2012).

### Screening *ligand based drug likeness* (*drug scan*)

Pengamatan obat dilakukan terhadap ligan yang memiliki energi ikatan yang rendah dan interaksi yang baik dengan enzim target. Analisis pengamatan obat dilakukan dengan memperhatikan *the rule of good medicine* (*Lipinski's rule of five*) yaitu berat molekul  $<500$  g/mol,

lipofilitas  $<5$ , donor ikatan hidrogen  $<5$ , akseptor ikatan hidrogen  $<10$ , dan *refractory* molar antara 40-130 dan *bioavaibilitas* oral dari ligan. Parameter yang digunakan dapat ditentukan dengan bantuan *software Marvin Sketch* (Tambunan, 2012).

#### Uji Toksisitas Secara *In Silico*

Uji toksisitas yang digunakan adalah *Toxtree* dan ECOSAR.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### **Docking Senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide pada Reseptor Tuberculosis Dengan Menggunakan *ArgusDock***

*Docking* senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide dilakukan terhadap reseptor tuberculosis yang sebelumnya telah di *download* di [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). Kemudian hasil *docking* dilakukan visualisasi dan di uji toksisitas menggunakan *software Toxtree* dan ECOSAR.

#### **Docking dengan *ArgusDock***

Sebelum dilakukan *docking* menggunakan *software ArgusLab*, dilakukan validasi dengan cara menghitung nilai RMSD. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) adalah parameter yang digunakan untuk mengevaluasi

kemiripan dua buah struktur. Kemiripan tersebut diukur berdasarkan perbedaan jarak atom sejenis. Nilai RMSD untuk reseptor 2H7I, 2H7L, 2X22, 2X23 dapat dilihat pada tabel 4.1.

Setelah didapat RMSD  $<2$ , maka dilakukan proses *docking* pada reseptor tuberculosis (2H7I, 2H7L, 2X22, 2X23). Pada proses *docking*, dilakukan pengaturan *grid box* yang sama dengan proses validasi. Pengaturan *grid box* ini bertujuan mengarahkan ligan senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide untuk berinteraksi pada daerah di dalam reseptor.

#### **Analisis Hasil *Docking***

Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dengan reseptor diperoleh konformasi ligan dengan energi terkecil. *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor. Ikatan kovalen menghasilkan afinitas kuat, interaksi stabil dan ireversibel. Ikatan elektrostatik bisa menghasilkan afinitas kuat atau lemah, biasanya bersifat *reversibel*. Semakin kecil nilai *binding Affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya semakin besar nilai *binding Affinity* maka afinitas antara reseptor

**Tabel 1.** Perbandingan Grid Box, RMSD, Nilai *Binding Affinity* Senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide, Ligan Alami dan Isoniazid

Kode PDB	Grid Box	RMSD	Binding Affinitas Senyawa <i>N'</i> -(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide (kcal/mol)	Binding Affinitas Isoniazid (kcal/mol)	Binding Affinitas Ligan Alami (kcal/mol)
2H7I	X : 14,00	1,809	-8.07053	-7.04413	-10.4915

	Y : 13,00 Z : 10,25				
2H7L	X : 13,75 Y : 12,00 Z : 12,75	1,578	-8.25273	-6.97452	-10.0799
2X23	X : 13,25 Y : 13,25 Z : 14,75	1,591	-7.91246	-7,1034	-12.4738

dengan ligan semakin rendah. Nilai binding afinitas senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* dapat dilihat pada tabel 1. Nilai ini kemudian dibandingkan terhadap ligan alami dan obat isoniazid.

Berdasarkan hasil *docking* nilai *binding affinity* senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* yang paling baik ada pada reseptor 2H7L yaitu -8,25273. Nilai ini lebih besar daripada *binding affinity* ligan alaminya. Tetapi jika dibandingkan dengan isoniazid senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* nilai *binding affinity*-nya lebih rendah sehingga senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* mempunyai interaksi yang lebih baik terhadap reseptor tuberkulosis dan berpotensi dapat digunakan untuk calon obat tuberkulosis.

### Visualisasi Hasil *Docking*

Visualisasi hasil *docking* dilakukan dengan menggunakan *software Molegro Molecular Viewer* (MMV). Hal ini dilakukan untuk mengetahui interaksi antara ligan

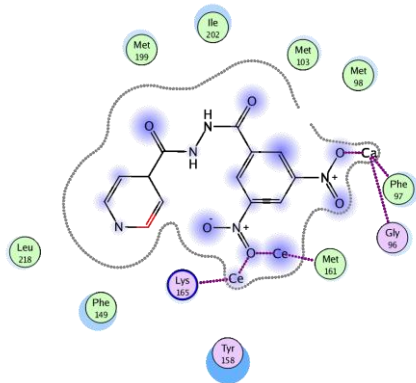
dengan residu asam amino dari reseptor tuberkulosis.

**Tabel 2.** Interaksi antara Ligan dengan Residu Asam Amino Melalui Ikatan Hidrogen

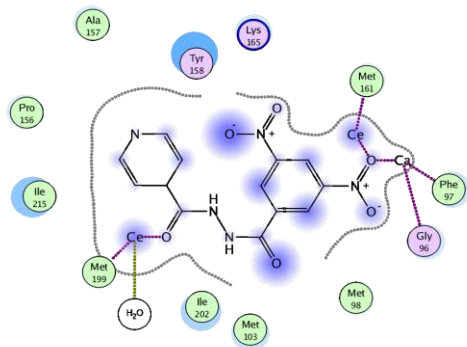
Reseptor tuberkulosis	<i>Binding Affinity</i> (Kkal/mol)	Kontak residu
2H7I	-8.07053	<i>Met-98; Tyr-158</i>
2X23	-7.91246	<i>Tyr-426(B); Thr-464(B)</i>
2H7L	-8.25273	<i>Phe-97; Ser-123; Tyr-158</i>

Berdasarkan data diatas dapat dilihat terdapat interaksi antara *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* dengan residu asam amino *Met-98* dan *Tyr-158* melalui ikatan hidrogen (2H7I). Interaksi antara *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* dengan residu asam amino *Tyr-426(B)* dan *Thr-464(B)* melalui ikatan hidrogen (2H7L). Interaksi antara *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* dengan residu asam amino *Phe-97*, *Ser-123* dan *Tyr-158* melalui ikatan hidrogen (2H7L). Ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif dengan atom lain yang bersifat elektronegatif seperti O, N, F. Visualisasi 2D dari senyawa hasil *docking* dapat dilihat pada Gambar 2; 3; dan 4.

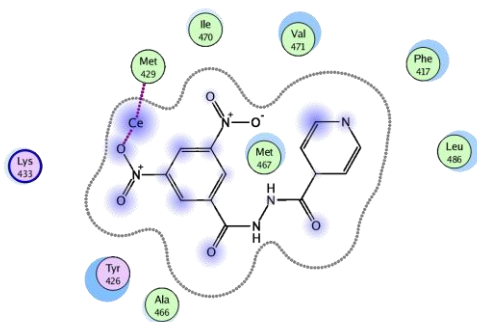
Selain interaksi melalui ikatan hidrogen, dilihat juga interaksi lainnya dengan residu-residu asam amino (gambar 2; 3; dan 4). Semakin banyak interaksi antara senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide dengan residu-residu asam amino maka diprediksi interaksinya semakin baik.



Gambar 2. Visualisasi 2D senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide dengan reseptor INHA (2H7I)



Gambar 3. Visualisasi 2D senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide dengan reseptor INHA (2H7L)



Gambar 4. Visualisasi 2D senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide dengan reseptor INHA (2X23)

Dari gambar di atas dapat dilihat bahwa senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide berinteraksi dengan reseptor kode 2H7I sebanyak 11 residu asam amino. Senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide berinteraksi dengan reseptor kode 2H7L sebanyak 12 residu asam amino. Dan senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide berinteraksi dengan reseptor kode 2X23 sebanyak 9 residu asam amino. Sehingga dapat disimpulkan senyawa *N'*-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide dapat berinteraksi dengan residu asam amino paling banyak pada reseptor kode 2HL7 maka diprediksi interaksi ini yang paling baik.

### Screening Ligand Based drug Likeness (Drug Scan)

*Drug-likeness* mengacu pada kemiripan suatu senyawa dengan obat oral (Wulandari, Evi Kristin. 2010). Metode untuk mengevaluasi *drug-likeness* yaitu menggunakan aturan *Lipinski's Rule of Five*. Aturan tersebut menetapkan bahwa molekul obat harus mempunyai massa molekul relatif <500 g/mol, nilai Log P <5, donor ikatan hirogen <5, akseptor ikatan hydrogen <10, dan *refractory molar* antara 40-130. Berdasarkan hasil uji di dapat hasil *drug-scan* senyawa *N*-(3-Nitrobenzoyl) isonicotinohydrazide mempunyai berat molekul <500 g/mol; LogP <5; donor ikatan hidrogen <5; akseptor ikatan hydrogen <10, dan

*refractory molarantara* 40-130. Untuk hasil lebih jelas dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Hasil Drug Scan Menurut Aturan Lipinski's Rule of Five**

Parameter	Hasil	Ketentuan
<i>Log P</i>	0,75	<5
Donor Proton	2	<5
Akseptor Proton	3	<10
Berat Molekul	331,0553 g/mol	<500 g/mol
<i>Revractory Molar</i>	81,17	40 - 130

Nilai berat molekul berkaitan dengan proses distribusi obat. Proses distribusi obat terjadi dengan cara menembus membran biologis melalui proses difusi. Obat dengan berat molekul lebih dari 500 akan mempunyai ukuran molekul yang besar sehingga akan cukup sulit untuk menembus membran biologis. Berbeda dengan obat yang memiliki berat molekul lebih kecil akan memiliki ukuran molekul yang kecil sehingga akan memudahkan obat untuk menembus membran biologis.

Nilai logP berkaitan dengan lipofilitas atau hidrofobisitas yaitu kemampuan suatu senyawa kimia untuk larut dalam lemak, minyak, lipid dan pelarut non polar. Dalam konteks farmakokinetik, untuk obat yang diabsorpsi melalui oral, secara normal harus melewati lipid bilayer dalam *epithelium* intestinal. Agar system transport efisien, obat harus cukup hidrofobik untuk menembus ke dalam lipid bilayer, tetapi tidak boleh terlalu hidrofobik karena jika obat sudah masuk ke dalam bilayer, tidak dapat menembus keluar lagi yang akan menyebabkan obat tersebut toksik karena bertahan lebih lama di dalam tubuh. Hidrofobisitas juga berperan dalam menentukan kemana obat akan didistribusikan di dalam tubuh setelah absorpsi dan seberapa

cepat obat akan mengalami metabolisme dan di ekskresikan oleh tubuh.

Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen berhubungan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia-fisika senyawa, seperti titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, kemampuan dalam pembentukan kelat dan keasaman. Perubahan sifat-sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa.

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

### Uji Toksisitas

#### Uji Toksisitas Menggunakan Program Toxtree

Uji toksisitas senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* dengan menggunakan *software toxtree*. Uji ini dilakukan untuk memprediksi tingkat toksisitas dari senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* bagi tubuh manusia (Tabel 4). Pada uji ini digunakan 3 parameter toksisitas yaitu *Cramer Rules* untuk melihat tingkatan toksisitas dilihat dari gugus fungsinya, *Kroes TTC decision tree* untuk memperkirakan ambang batas paparan senyawa obat pada manusia dan *Benigni / Bossa rulebase* untuk mengetahui apa senyawa tersebut dapat menyebabkan karsinogenisitas dan mutagenisitas.

Berdasarkan parameter *Cramer Rule's* bahwa senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotino hydrazide* memiliki toksisitas *High (Class III)*, artinya dengan konsentrasi yang tinggi dari senyawa

*N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* tidak dijamin keamanan dalam penggunaannya. *Class III* menyebutkan bahwa substansi dari struktur kimia ini dari segi keamanannya memberikan pengaruh awal yang tidak terlalu kuat.

**Tabel 4.** Hasil Prediksi Toksisitas *Toxtree*

Parameter Toksisitas dengan <i>Toxtree</i>	Hasil Prediksi senyawa <i>N'-(3,5-dinitrobenzoyl) isonicotinohydrazide</i>
<i>Cramer Rules</i>	3. High (Class III)
<i>Kroes TTC decision tree</i>	1. Negligible risk (low probability of life-time cancer risk greater than 1 in 10 <sup>6</sup> )
<i>Benigni / Bossarulebase (for mutagenicity and carcinogenicity)</i>	2. Structural Alert for nongenotoxic carcinogenicity 9. Negative for nongenotoxic carcinogenicity

Tetapi substansi dari struktur kimia ini mungkin memebrikan kesan memiliki toksisitas yang cukup berarti. Misalnya substansi heterosiklik dan heteroaromatik dan substansi siklik yang lain, beberapa mempunyai rantai samping dengan gugus fungsional yang reaktif. Uji *Cramer Rule's* ini berdasarkan gugus fungsi yang dimiliki oleh senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide*.

Senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotino hydrazide* memiliki gugus fungsi yang berkontribusi dalam peningkatan toksisitas, yaitu adanya gugus heteroaromatik.

Berdasarkan parameter *Kroes TTC decision tree* senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotino hydrazide* ambang batas paparan yaitu tidak lebih dari 0,15 µg/hari. Ini didasarkan pada analisis data dosis-respon untuk senyawa

karsinogenik. Ambang ini memberikan 86-97 % kemungkinan bahwa beberapa resiko dapat berkurang jika diberikan pada atau di bawah dari 0,15µg/hari dan senyawa ini menjadi *genotoxic carcinogen*. Substansi dari struktur kimia ini tidak dianjurkan secara bebas untuk persediaan makanan tetapi cukup untuk menentukan jika substansi ini terdapat di dalam makanan, misalnya sebagai kontaminan.

Sedangkan untuk parameter *Benigni /Bossa rulebase* senyawa *N'-(3,5-dinitro benzoyl)-isonicotinohydrazide* memiliki struktur yang berkontribusi sebagai obat genotoksik karsinogenik. Salah satu gugus yang berkontribusi yaitu adanya gugus *hydrazine* yang terdapat pada struktur senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide*.

### Uji Toksisitas Menggunakan Program ECOSAR

Uji toksisitas menggunakan program ECOSAR ini digunakan untuk mengetahui toksisitas terhadap organisme yang ada dalam air.

**Tabel 5 Uji Toksisitas Menggunakan Program ECOSAR**

Neutral Organic SAR (Baseline Toxicity)	: Fish	96-hr	LC50	4308.668 *
	: Daphnid	48-hr	LC50	1769.218 *
	: Green Algae	96-hr	EC50	1628.329 *
	: Fish		ChV	364.137
	: Daphnid		ChV	149.630
	: Green Algae		ChV	192.506

Jika dilihat dari kategori toksisitas senyawa tersebut termasuk kategori toksisitas rendah karena nilai LC<sub>50</sub> dan

EC<sub>50</sub> > 100 mg/ L

(<http://www.epa.gov/oppt/sf/pubs/ecosar.pdf>). Hal ini dikarenakan ketika suatu senyawa (*ligand*) memiliki energi ikatan yang rendah maka ikatan antara reseptor dengan senyawa tersebut semakin kuat, sehingga senyawa tersebut lebih lama tinggal pada *lipid bilayer* dan menyebabkan toksik.

### SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan sebelumnya maka dapat disimpulkan hasil penelitian sebagai berikut :

- Dari hasil docking dapat dilihat bahwa ada interaksi senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl carrier Protein Reductase (INHA).
- Hasil uji toksisitas menggunakan program ECOSAR (*Ecological Structure Activity Relationships*) senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* memiliki nilai LC<sub>50</sub> dan EC<sub>50</sub> > 100 mg/ L sehingga termasuk dalam kategori rendah karena > 100 mg/ L.
- Hasil uji toksisitas menggunakan program Toxtree menunjukkan bahwa senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotinohydrazide* termasuk dalam kategori 3 (*High Class*) sehingga tidak terjamin keamanannya tetapi tidak bersifat karsinogenik genotoksik dan nongenotoksik.

### SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka perlu dilaksanakan penelitian lanjutan seperti sintesis senyawa *N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-isonicotino hydrazide* dan uji aktivitas anti tuberkulosisnya.

### DAFTAR PUSTAKA

- Benigni, Romualdo., *et al.* 2011. Computational Characterisation of Chemicals and Datasets in Terms of Organic Functional Groups - a New Toxtree Rulebase. *JRC Scientific and Technical Reports*, EUR 24871 : 1.
- Mutschler, Ernest. 1991. *Dinamika obat : Farmakologi dan Tksikologi edisi kelima*. Bandung : Penerbit ITB. Hal 700.
- Siswandono., Bambang Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal Jilid 1*. Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 5-6.
- Tambunan , Usman Sumo Friend, Noval Amri and Arli Aditya Parikesit. 2012 In silico design of cyclic peptides as influenza virus, a subtype H1N1 neuraminidase inhibitor. *African Journal of Biotechnology* Vol. 11(52).
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K. (2007). Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi ke VI. Jakarta: PT Elex Media Komputindo: hal. 193
- Wardani, Firmansyah. 2012. *Studi Derivat Ribavirin dan GTP sebagai*

*Inhibitor Untuk NS5*  
*Metiltransferase Virus Denger*  
[Skripsi]. Jakarta : Universitas  
Indonesia.

(<http://sourceforge.net/projects/toxtree/>).

(<http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm>).

Chemdraw ultra 8.0

[www.rcsb.org/pdb/](http://www.rcsb.org/pdb/)