

Identifikasi Struktur Pada Antibiotika Golongan Tetrasiklin yang Memberikan Efek Toksik Dengan Uji *In-Silico*

Susi Susilawati*, Taufik M.Fakih,³Bertha Rusdi

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

suusilawati0601@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com,
bertha.rusdi78@gmail.com

Abstract. Tetracyclines are a group of antibiotics that have a broad spectrum against bacteria, but the use of tetracycline antibiotics is limited by the side effects this group of drugs can cause, such as stomach irritation, fever, and liver cell damage. These side effects are closely related to the structure of the compound so that in this study the identification of functional groups that could cause side effects in the tetracycline class of drugs and the physicochemical properties of the drug class was carried out. The physicochemical properties of the tetracyclines were predicted insilico using the Swiss ADME software. The toxicity of these groups was identified in silico using software, PASS prediction, Protox II and Gauss view. Structures that cause side effects are identified based on data obtained from various scientific articles. The results showed that the tetracycline group complied with Lipinsky's rules, namely less than 500 g/mol.

Keywords: Structure, side effects, toxicity, physicochemistry, tetracyclines

Abstrak. Tetrasiklin adalah kelompok antibiotik yang memiliki spektrum luas dalam melawan bakteri, namun penggunaan antibiotik tetrasiklin dibatasi oleh efek samping yang ditimbulkan kelompok obat ini seperti Iritasi Lambung, demam, hingga kerusakan sel hati. Efek samping tersebut erat kaitannya dengan struktur yang dimiliki oleh senyawa sehingga pada penelitian dilakukan identifikasi gugus fungsi yang dapat menyebabkan efek samping pada golongan obat tetrasiklin serta sifat fisikokimia golongan obat tersebut. Sifat fisikokimia golongan tetrasiklin diprediksi secara insilico dengan menggunakan perangkat lunak Swiss ADME. Toksisitas golongan tersebut diidentifikasi secara in silico menggunakan perangkat lunak, prediksi PASS, Protox II dan Gauss view. Struktur yang menimbulkan efek samping diidentifikasi berdasarkan data yang diperoleh dari berbagai artikel ilmiah. Hasil penelitian menunjukkan golongan tetrasiklin memenuhi aturan *Lipinsky*, yaitu kurang dari 500 g/mol.

Kata Kunci: Struktur, efek samping, toksisitas, Fisikokimia, Tetrasiklin

A. Pendahuluan

Antibiotik merupakan salah satu obat yang paling sering diresepkan dari Indonesia hingga ke seluruh dunia. Antibiotik berperan penting dalam meringankan gejala serta mengobati penyakit infeksi, terutama pada pasien yang sakit karena disebabkan oleh bakteri. Akan tetapi selain penggunaan sebagai obat antibiotik ini memiliki efek samping, Pada pemberian antibiotik sebelum nya harus dipastikan terlebih dahulu jenis antibiotika yang akan digunakan seperti dosis, jenis penyakit, aturan pakai, dan lama pemberian antibiotik yang bertujuan untuk menghindari terjadinya resistensi [1]. Selain dapat menyebabkan resistensi antibiotik juga dapat menimbulkan efek samping seperti alergi, diare, neurotoksik dan encephalopathy. Efek samping tersebut disebabkan adanya gugus toksik dalam obat antibiotic [2].

Tetrasiklin merupakan antibiotik spektrum aktivitas luas yang aktivitas nya sudah menurun akibat meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotika pada golongan ini (Indd, n.d.). Rendahnya penggunaan tetrasiklin juga disebabkan efek sampingnya yaitu menyebabkan pewarnaan dan kadang-kadang hipoplasia pada gigi serta eksaserbasi penyakit hati dan ginjal, sehingga obat ini tidak boleh diberikan pada anak-anak di bawah 12 tahun, ibu hamil dan menyusui serta pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal [3]. Namun obat ini tetap merupakan pilihan untuk infeksi yang disebabkan oleh klamidia [4].

Identifikasi terhadap gugus pada struktur tetrasiklin yang menyebabkan efek samping atau toksik dapat dilakukan secara *in silico* dengan software dan perangkat lunak seperti, *Pro tox II*, of Chimisic Production of toxicity, Prediction, dan Toxtree, PASS. Maka pada penelitian kali ini akan dilakukan identifikasi sifat fisikokimia dari senyawa turunan tetrasiklin dan bagaimana prediksi toksisitas pada serata identifikasi gugus fungsi dari senyawa golongan tetrasiklin yang menyebabkan efek samping berdasarkan hasil studi literatur.

Tujuan dari penelitian ini untuk mengidentifikasi sifat fisikokimia dan toksisitas pada senyawa tetrasiklin Manfaat dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi ilmiah mengenai sifat fisikokimia serta toksisitas pada senyawa tetrasiklin sehingga dapat dilakukan modifikasi struktur tetrasiklin yang tidak memberikan efek samping.

B. Metodologi Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan uji *in silico* dengan dilakukan uji toksisitas pada senyawa obat tetrasiklin. Tahap pertama adalah memilih antibiotik golongan tetrasiklin dengan pengunduhan struktur senyawa kimia pada website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. dengan cara menganalisis struktur senyawa, yaitu golongan tetrasiklin diantaranya kloratetrasiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin, demeklosiklin, doksisisiklin, minoksiklin, metasiklin. Dilakukan pencarian data Struktur senyawa kimia yang diperoleh dari beberapa sumber jurnal ilmiah dan artikel ilmiah untuk acuan dalam penelitian ini dengan mesin pencarian google scholar dan Pubchem. dengan menggunakan kata kunci toksisitas dari struktur tetrasiklin beserta turunan nya, dengan kata kunci struktur turunan kimia tetrasiklin.

Tahap kedua yang dilakukan penentuan parameter sifat fisikokimia, dengan SwissADME. Dan sifat farmakokinetika dengan SwissADME yang dilakukan pada website <http://www.swissadme.ch> untuk mengetahui nilai prediksi dari parameter-parameter sifat farmakokinetika, dengan Pencarian struktur senyawa tetrasiklin: Klortetrasiklin, Oksitetrasiklin, Tetrasiklin, Demeklosiklin, Doksisisiklin, Minoksiklin methacycline. Dengan mengunduh gambar pada (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) pada tiap struktur senyawa dengan hasil gambar 2D.

Tahap ketiga dilakukan Prediksi aktivitas dengan (PASS) berdasarkan struktur kimianya secara *in silico* menggunakan software *PASS predict versi 11.4.12* Selanjutnya hasil struktur senyawa tetrasiklin dimasukkan dalam *PASS predict versi* dan dilakukan prediksi

aktivitas pada senyawa. Prediksi pengujian aktivitas PASS toksisitas dilakukan dengan menggunakan software PASS pada Senyawa struktur Tetrasiklin, dilakukan prediksi untuk memperoleh senyawa yang paling potensial pada uji toksisitas. Pengujian dilakukan menggunakan perangkat lunak PASS Predict pada versi 11.4.12.

Tahap keempat dilakukan Optimasi Geometri senyawa golongan tetrasiklin menggunakan software GaussView 5.0.8 dan software Gaussian 09 untuk memperoleh struktur yang paling stabil. Optimasi geometri dilakukan pada senyawa golongan tetrasiklin menggunakan *software Gauss View 5.0.8*. dan Gaussian versi 09 untuk mendapatkan struktur dengan metode semi empiris basis set AM1, sehingga diperoleh konformasi yang paling stabil dan selisih ikatan hidrogen. Dengan cara Mempersiapkan air molekuler menggunakan proses persiapan di Gauss View [1].

Tahap kelima dilakukan prediksi toksisitas. uji di Protox II Web Server dengan mengakses di (<http://tox.charite.de>). untuk melihat toksisitas pada obat tetrasiklin, untuk membandingkan senyawa toksik pada tetrasiklin. Hasil pada uji senyawa golongan tetrasiklin dengan *Pro-Tox II* kemudian dilakukan uji toksisitas pada senyawa golongan tetrasiklin menggunakan *Software Pro To12QW WAZx-II*.

Dilakukan pencarian data dari gugus fungsi yang menimbulkan efek samping melalui data sekunder dan pencarian pada jurnal ilmiah dengan mencari struktur serta bagian gugus fungsinya.

C. Hasil dan Pembahasan

Penentuan Parameter Sifat Fisikokimia dan Farmakokinetika Obat

Farmakokinetik merupakan cabang ilmu dari farmakologi yang mempelajari perjalanan obat mulai dari obat diminum hingga obat keluar melalui organ sekresi dari tubuh. Dalam melakukan pengembangan suatu obat selama pengembangan obat baru, aspek absorpsi harus diperhatikan seperti penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas sebelum dilakukannya uji klinis.

Dalam uji *in silico*, dapat dilakukan untuk menilai bioaktivitas dan hubungan antara parameter fisikokimia dan farmakokinetik, dan terbukti efektif dalam pengembangan obat. Hal ini dikarenakan uji *in silico* dapat dilakukan untuk evaluasi serta dapat dilakukan bersamaan dengan sintesis dan penyaringan beberapa struktur kimia yang lebih mudah dengan biaya yang wajar dan dalam waktu singkat [3].

Dilakukan penentuan parameter sifat fisikokimia juga bertujuan untuk mengetahui toksisitas pada obat Sifat fisikokimia menjadi dasar untuk menjelaskan aktivitas biologis obat, karena sifat fisikokimia berperan penting dalam menentukan metode formulasi obat yang tepat untuk mendapatkan sediaan yang efektif, stabil dan aman. Informasi sifat fisikokimia diperoleh melalui situs Swiss Adme dengan mengikuti aturan Lipinsky rule of five. Prinsip Lipinsky adalah seperangkat kriteria atau aturan yang digunakan untuk memprediksi potensi keberhasilan molekul kecil sebagai obat. Sebagai bagian dari upaya yang lebih kecil, aturan Lipinski digunakan untuk menentukan apakah suatu senyawa obat dapat dikonsumsi secara oral dan juga dapat diklasifikasikan sebagai obat yang diminum secara oral [5].

Tabel 1. Hasil Data Fisikokimia Beberapa Turunan Tetrasiklin

Nama Senyawa	Bobot Molekul (g/mol)	Koefisien Partisi	Ikatan Hidrogen	Log (S)
Tetrasiklin	444,43 g/mol	1,19	2	-2,77
Kloratetrasiklin	478,88 g/mol	0,61	9	-3,37
Oksitetrasiklin	460,43 g/mol	1,49	10	-2,24
Doksisiklin	444,43 g/mol	1,64	9	-2,94
Monoksiklin	457,78 g/mol	1,89	8	-3,44
Metasiklin	442,2 g/mol	1,39	9	-2,79
Demeklosiklin	464,85 g/mol	1,19	9	-3,17

Bobot molekul senyawa merupakan variabel yang penting karena molekul senyawa ini berhubungan langsung dengan sifat kimia senyawa obat, data senyawa bobot molekul, bobot molekul senyawa merupakan salah satu parameter dari sifat fisikokimia yang dapat berhubungan dengan membrane pada penembusan membran biologis dan senyawa ini didapat dari website swiss Adme dimana diambil dari data SMILES Pubchem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [6]. Parameter bobot molekul berfungsi untuk mengetahui kemampuan obat dalam teradsorpsi dan semakin kecil bobot molekul nya akan semakin mudah terabsorpsi didalam tubuh. Jika parameter bobot molekul nya besar dapat mengurangi efektifitas senyawa dan semakin lama dapat diserap oleh tubuh [7]. Nilai dari bobot molekul senyawa uji pada golongan tetrasiklin dari tujuh senyawa obat semua memenuhi syarat aturan Lipinsky yaitu kurang dari 500 g/mol. Senyawa yang paling kecil bobot molekul nya adalah metasiklin dan senyawa yang bobot molekul nya paling besar adalah kloratetrasiklin.

Parameter lipofilisitas merupakan salah satu parameter fisikokimia yang berkaitan dengan aktivitas biologis dalam penetrasi molekul obat melalui membrane biologis. Dan salah satu parameter lipofilisitas adalah logaritma koefisien partisi (Log P), yang merupakan penentuan koefisien partisi penting yang dapat mengukur kemampuan suatu senyawa untuk menembus suatu obat melalui membrane biologis. Obat memberikan efek farmakologisnya Ketika obat telah mencapai area efektif kemudian site of action adalah tempat interaksi obat dengan reseptor sehingga dapat menimbulkan efek farmakologis yang diinginkan.

Berdasarkan Tabel 1 maka semua senyawa uji memenuhi syarat aturan Lipinsky nilai lipofilisitasnya kurang dari lima. Oleh karena itu senyawa uji yang mudah larut dalam lipid. Dan jika lipofilisitas tidak baik maka penembusan senyawa uji terhadap membrane akan terhambat dan proses metabolismenya tidak bekerja dengan baik sehingga dapat menyebabkan efek toksik jika masuk ke dalam tubuh. Dari ketujuh senyawa kloratetrasiklin 0,61 dan yang paling buruk adalah senyawa minosiklin [8].

Nilai donor dan aseptor ikatan hidrogen terkait dengan aktivitas biologis molekul obat. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat kimia-fisika senyawa, seperti titik didih, titik leleh, kelarutan dalam air, kemampuan pengkeletan dan keasaman. Ikatan hidrogen yang baik dan sesuai dengan aturan Lipinsky adalah donor ikatan hidrogen yang yaitu kurang dari 5. pada tujuh senyawa diatas nilai ikatan hydrogen yang baik yaitu tetrasiklin. Nilai kelarutan air LogS molekul senyawa merupakan salah satu parameter sifat fisikokimia yang menunjukkan tingkat kelarutan senyawa di dalam air dan bagaimana senyawa dapat berdifusi dalam system [9].

Profil Absorpsi diperoleh seperti Water Solubility (Log S), pada tabel diatas menunjukkan bahwa water solubility kurang dar <-6 yang menunjukkan kelarutan yang rendah. Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa senyawa yang diujikan pada penelitian ini memiliki nilai kelarutan yang baik, karena memiliki nilai kelarutan yang lebih besar dari 06. Senyawa oksitetrasiklin memiliki kelarutan yang paling baik yaitu sebesar -2,24 dan senyawa kloratetrasiklin memiliki kelarutan yang paling buruk yaitu sebesar -3,37 [9].

Prediksi Pengujian Tetrasiklin Dengan PASS Prediction

Prediksi PASS digunakan untuk memperkirakan profil akurasi dan memprediksi toksisitas serta aktivitas biologis suatu senyawa obat. Pa (Probabilitas Aktif) dan Pi (Probabilitas Inaktif) adalah faktor yang terkait dengan efek farmakoterapinya dari senyawa obat tersebut. PASS adalah sebuah daftar aktivitas yang dapat memprediksi efek biologis dari senyawa obat, dan hasil prediksinya dapat memperikan perbedaan antara Pa dan Pi. Tujuan dari nilai Pa Pi adalah untuk memprediksi seberapa efektif obat tersebut dalam mempengaruhi aktivitas biologis. Senyawa obat golongan tetrasiklin yang diprediksi menggunakan PASS menunjukkan aktivitas biologis yang serupa, yakni sebagai antibiotik dan antibakteri, dengan nilai rata-rata Pa dan Pi dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan nilai Pa, kelompok tetrasiklin yang memiliki aktivitas antibakteri yang baik yaitu ketika berada dalam tubuh manusia dengan hasil yang didapat memiliki aktivitas yang bagus jika nilai Pa melebihi nilai Pi [10].

Tabel 2. Hasil data dari Paasprediction (PASS).

Senyawa Obat	Aktivitas Biologis	Probabilitas Aktif (Pa)	Probilitas Inaktif (Pi)
Tetrasiklin	antibiotik	0,391	0,008
	antibakteri	0,612	0,008
Kloratetrasiklin	Antibiotik	0,372	0,009
	Antibakterial	0,629	0,007
	Antibiotik tetrasiklin like	0,475	0,000
Oksitetrasiklin	Antibiotik	0,459	0,006
	Antibakteri	0,659	0,006
Demeklosiklin	Antibiotik	0,830	0,000
	Antibakteri	0,580	0,010
Doksisiklin	Antibiotik	0,438	0,007
	Antibakteri	0,642	0,067
	Antibiotik Tetrasiklin Like	0,348	0,000
Minoksiklin	Antibiotik	0,342	0,012
	Antibakteri	0,550	0,012
	Antibiotik Tetrasiklin Like	0,292	0,000
Metasiklin	Antibiotik	0,386	0,008
	Antibakteri	0,656	0,006

Hasil Uji Pro-Tox II

Untuk menguji toksisitas senyawa obat tetrasiklin, dilakukan prediksi melalui Protox II Web Server. Tujuan dilakukannya prediksi toksisitas pada senyawa obat tetrasiklin untuk mengetahui informasi mengenai dosis prediksi, tingkat akurasi, serta dampak yang mungkin terjadi pada tubuh Ketika obat tersebut dikonsumsi.

Analisis Hasil Homo Lumo

Proses optimasi geometri dilakukan pada senyawa golongan tetrasiklin menggunakan software Gauss View versi 5.0.8 dengan basis set DFT 3-21G. Dalam optimasi ini, fokusnya adalah penataan geometri molekul untuk mencapai stabilitas terbaik. Analisis dilakukan terhadap Homo (High Occupied Molecular Orbital), yang merupakan energi tertinggi pada orbital molekul yang diisi oleh electron, dan Lumo (Lowest Unccupied Molekular Orbital) yang merupakan energi orbital terendah yang tidak diisi oleh elektron. Selisih energi tersebut, maka semakin stabil molekulnya dan ini dapat berhubungan dengan peningkatan aktivitas senyawa obat tersebut.

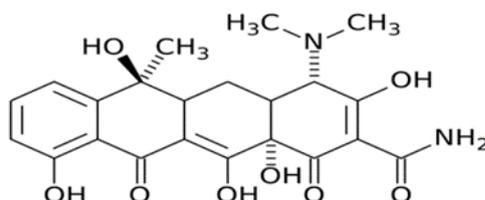
Selisih antara Homo dan Lumo, yang dikenal sebagai selisih Homo-Lumo, digunakan sebagai indikator kestabilan struktur. Semakin besar selisih antara Homo dan Lumo, Semakin stabil konformasi struktur senyawa tersebut. Selain itu, energi total juga penting dalam menentukan kestabilan suatu senyawa, energi total adalah hasil dari perhitungan energi suatu senyawa setelah dilakukan optimasi geometri. Semakin kecil nilai Energi total, semakin stabil senyawa tersebut dianggap, karena ini menunjukkan bahwa senyawa memiliki konfigurasi energetic yang lebih rendah atau lebih stabil [11].

Identifikasi Gugus Fungsi Yang Menimbulkan Efek Samping

Antibiotik golongan tetrasiklin memiliki mekanisme kerja yang bervariasi. Golongan Tetrasiklin bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri, yang sangat penting untuk pertumbuhan dan reproduksi bakteri. Mekanisme kerja tersebut memungkinkan antibiotik golongan tetrasiklin untuk efektif melawan berbagai jenis bakteri, termasuk bakteri Gram positif dan Gram negatif.

Secara umum tetrasiklin, doksisisiklin, minoksiklin, dan kloratetrasiklin adalah bakterisida. Keempat jenis antibiotika tersebut bekerja dengan cara menghambat proses seluler dan sintesis makromolekul dalam bakteri, yang akhirnya menyebabkan kematian bakteri. Antibiotika tersebut memiliki spektrum aktivitas yang luas dalam pengobatan berbagai penyakit menular. Senyawa tersebut dapat menghambat pertumbuhan dan reproduksi berbagai jenis bakteri, termasuk bakteri Gram positif dan Gram negatif. Mekanisme kerja senyawa tersebut meliputi penghambatan sintesis protein, penggunaan transportasi membrane, dan interaksi dengan komponen seluler lainnya.

Gambar 1. Struktur Tetrasiklin



Secara umum, penggunaan tetrasiklin dapat mengakibatkan diskolorasi atau perubahan warna gigi selama masa pertumbuhan gigi. Efek ini dapat menyebabkan perubahan permanen pada warna gigi karena tetrasiklin dapat terakumulasi dalam jaringan dentin, terutama melalui proses kelasi. Selain itu, perubahan warna gigi juga dapat terjadi sebagai akibat dari interaksi antar gugus fungsi dalam molekul tetrasiklin. Gugus fungsi dalam tetrasiklin yang berperan dalam menyebabkan diskolorasi atau perubahan warna gigi adalah gugus hidroksil (-OH) dan gugus keton (-C=O). Ketika tetrasiklin berinteraksi dengan gigi yang sedang tumbuh, molekul ini dapat terikat pada gugus hidroksil dan gugus keton dalam struktur gigi, dan menyebabkan perubahan warna gigi permanen.

Berikut ini disajikan tabel 3 yang berisi beberapa gugus fungsi yang umum ditemukan dalam senyawa organik:

Senyawa	Struktur (gugus Fungsi)			Toksistas
	R ₁	R ₂	R ₃	
Kloratetrasiklin	-Cl	-CH ₃ -OH	-H, -H	Iritasi Lambung
Oksitetrasiklin	-H	-CH ₃ , OH	-OH, -H	Iritasi Lambung
Tetrasiklin	-H	-CH ₃ , OH	-H, -H	Menyebabkan Fotosentifitas, demam dan eosionofilia
Demeklosiklin	-Cl	-H, OH	-H, -H	
Doksisiklin	-H	-CH ₃ , -H	-OH, -H	Iritasi lambung
Minoksiklin	-N(CH ₃) ₂	-H, -H	-H, -H	Hepatotoksik, Liv
Metasiklin	C2	H2	N2D	Hepatotoksik

[12],[13].

Ini memberikan gambaran singkat tentang berbagai gugus fungsi beserta symbol dan deskripsi fungsinya. Pada tabel 3 dan gambar 1 menunjukkan bahwa senyawa tetrasiklin dapat memicu terjadinya fototoksistas. Hal ini dikarenakan tetrasiklin memiliki atom hidrogen (-H) pada Porsi R₁, (metil (-CH₃) atau gugus hidroksil (-OH) pada porsis R₂, dan hidrogen (-H) pada posisi R₃. Selain dapat menyebabkan iritasi lambung, senyawa ini juga diketahui menyebabkan fotosensitivitas, demam, dan eosinophilia. Perubahan langsung pada posisi R₁, R₂, dan R₃, dapat mengubah keasaman di lokasi reaktif molekul, yang dapat menyebabkan gangguan sterik dan mengurangkan system persilangan yang ada dalam antibiotik tetrasiklin. Pada golongan obat tetrasiklin, terdapat tujuh senyawa obat yang memiliki toksistas, dan gugus utama paling sering menyebabkan efek toksik adalah benzene pada rantai 1, rantai 2, dan rantai 3. Gugus-gugus itu menyebabkan iritasi lambung karena memiliki cincin siklik yang mengandung gugus amino dan karboksilat, seperti pada oksitetrasiklin, kloratetrasiklin, dan doksisiklin. Gugus amino dapat bereaksi dengan asam lambung di dalam perut dan menyebabkan iritasi lambung.

Dari table 3 di atas, dapat dilihat bahwa Minoksiklin merupakan gugus yang paling toksik. Hal ini disebabkan oleh sifat hepatotoksiknya, yang berpotensi merusak hati. Minoksiklin memiliki beberapa gugus fungsional yang berperan dalam toksistasnya minoksiklin memiliki gugus N, N-dimetil (-N(CH₃)₂) pada porsis R₁, hidrogen (-H) pada posisi R₂, dan hidrogen (-H) pada posisi R₃. Gugus siklik pada minoksiklin menyerupai cincin siklik pada oksitetrasiklin. Gugus siklik ini dapat berinteraksi dengan asam lambung dan menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan. Ketika minoksiklin dikonsumsi secara oral, dapat menimbulkan reaksi iritasi dan dapat mempengaruhi fungsi hati. Hal ini terjadi karena minoksiklin mengalami metabolisme hati sebelum dikeluarkan dari tubuh, yang mirip dengan metasiklin. Selama proses metabolisme ini, terdapat interaksi yang menyebabkan efek toksik pada sel-sel hati [14].

D. Kesimpulan

Pada penelitian kali ini, telah dilakukan identifikasi fisikokimia pada senyawa golongan tetrasiklin dengan mengukur berbagai parameter seperti bobot molekul, kelarutan, dan kelayakan ADME. Selain itu, sifat farmakokinetika dan toksistas tetrasiklin juga dievaluasi melalui penggunaan metode uji *In-Silico*, yang menghasilkan data yang baik.

Acknowledge

Penulis mengucapkan Puji dan Syukur kepa Allah subhanahuwataala, yang telah memberikan nikmat hingga dapat samapai disini, dan ucapan terimakasih kepada kedua orang tua, dosen pembimbing, serta segenap dosen Prodi Farmasi Universitas Islam Bandung.

Daftar Pustaka

- [1] Anggraini, W., Candra, T. M., Maimunah, S., & Sugihantoro, H. (2020). Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik pada Pasien Infeksi Saluran Kemih dengan Metode Gyssens. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 2(1), 1–8. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v2i1.2876>
- [2] Pratiwi, R. H. (2017). Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen Terhadap Antibiotik. *Jurnal Pro-Life*, 4(3), 418–429.
- [3] Ruswanto, R. (2015). Molecular docking empat turunan Isonicotinohydrazide Pada MYyobacterium Tuberculosis Enoyl-acyl Carrier Protein ReductaseE (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1). <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>
- [4] Black, A. T., & Ray, S. D. (2019). Antiprotozoal drugs. In *Side Effects of Drugs Annual* (Vol. 41). <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2019.07.006>
- [5] Habibi, A. R., Johannes, E., & Sulfahri. (2022). Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan Potensi Senyawa Bioaktif Bajakah *Spatholobus litoralis* Hassk Sebagai. *Jurnal Ilmu Alam Dan Lingkungan*, 13(1), 38–44.
- [6] Fadlan, A., Warsito, T., & Soedirman, U. J. (2022). Evaluasi Parameter Fisikokimia , Farmakokinetika , dan Farmakodinamika. *Akta Kimia Indonesia*, 7(1), 1–13.
- [7] Firliani Dwiputri, Diar Herawati, & Taufik Muhammad Fakhri. (2022). Uji In Silico Aktivitas Senyawa Betanin dan Turunannya terhadap Aldose Reduktase dalam Pencegahan Komplikasi Diabetes. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2), 1–9. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4448>
- [8] Kholifah, E., & Endah, E. (2022). Analisis Profil Fisika Kimia dan Farmakokinetik Senyawa Pentagamavunon-1 Secara Komputasi. *Duta Pharma Journal*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.47701/djp.v2i1.1679>
- [9] Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). ANALISIS SIFAT FISIKOKIMIA, FARMAKOKINETIK DAN TOKSIKOLOGI PADA PERICARPIUM PALA (*Myristica fragrans*) SECARA ARTIFICIAL INTELLIGENCE. *Chemistry Progress*, 14(2), 81. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>
- [10] Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2011). QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Molecular Informatics*, 30(2–3), 241–250. <https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
- [11] Denis Cristian Sudarno, Farida Suhud, & Siswandono. (2021). HKSA secara In-Silico Senyawa 1-Benzil-3- Benzoilurea dan Analognya sebagai Penghambat Reseptor Bruton Tyrosine Kinase (BTK). *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 3(1), 35–47. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v3i1.4803>
- [12] Han, C. H., Park, H. D., Kim, S. B., Yargeau, V., Choi, J. W., Lee, S. H., & Park, J. A. (2020). Oxidation of tetracycline and oxytetracycline for the photo-Fenton process: Their transformation products and toxicity assessment. *Water Research*, 172, 115514. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115514>
- [13] Mansour, S. R., & Abdel-Gelil, O. E. (2019). Tetracycline and toxicity induced. *Gastroenterology & Hepatology: Open Access*, 10(4), 177–179. <https://doi.org/10.15406/ghoa.2019.10.00379>

- [14] Garcia-Esperon, C., Bivard, A., Levi, C., & Parsons, M. (2018). Use of computed tomography perfusion for acute stroke in routine clinical practice: Complex scenarios, mimics, and artifacts. *International Journal of Stroke*, 13(5), 469–472. <https://doi.org/10.1177/1747493018765493>