

Studi Komparatif *Molecular Docking* Naringenin (Aglikon) dan Naringin (Glikosida) terhadap Enzim *Enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) Mycobacterium tuberculosis*

✉¹Iqbal Wahid Abdullah, ¹Agatha Tyva Julian Atmajaningtyas, ²Putri Rovita Sari
¹Program Studi Farmasi, Universitas Setia Budi, Indonesia
²Program Studi Farmasi, STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun, Indonesia

Received: January 2024 | Revised: June 2024 | Published: December 2024

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan global akibat meningkatnya kasus resistensi obat khususnya terhadap isoniazid. Enzim *enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA)* menjadi target penting karena berperan dalam biosintesis dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*. Senyawa flavonoid seperti naringenin (aglikon) dan naringin (glikosida) berpotensi sebagai inhibitor *InhA*, namun perbandingan kelayakannya sebagai kandidat obat masih terbatas. Penelitian ini bertujuan membandingkan afinitas ikatan *Delta G* Naringenin (aglikon) dan Naringin (glikosida) terhadap *InhA* PDB ID: 4TZK serta memprediksi profil kelayakan obat (LogP dan kepatuhan Lipinski's Rule) untuk mengidentifikasi kandidat obat yang paling realistis. Perbandingan dilakukan berdasarkan skor *Delta G* dan binding energy (dibandingkan dengan kontrol positif) serta evaluasi LogP dan kepatuhan drug-likeness menggunakan aturan Lipinski. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa Naringin (glikosida) menghasilkan skor afinitas ikatan terbaik. Namun naringenin (aglikon) menunjukkan skor afinitas ikatan yang lebih baik dibandingkan kontrol positif (Isoniazid). Kesimpulan penelitian ini naringin unggul dalam skor binding energy mentah namun naringenin menjadi kandidat inhibitor *InhA* yang lebih baik karena mematuhi kriteria drug-likeness dan Lipinski's Rule sehingga naringenin menjadi lebih realistis untuk pengembangan obat anti-TBs.

Kata kunci: Tuberkulosis, *InhA*, *Molecular Docking*, Naringenin, Naringin.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) remains a global health problem due to the increasing number of drug-resistant cases, particularly to isoniazid. The enzyme *enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA)* is an important target because it plays a role in the biosynthesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. Flavonoid compounds such as naringenin (aglycone) and naringin (glycoside) have the potential to inhibit *InhA*, but comparisons of their suitability as drug candidates are still limited. This study aims to compare the *Delta G* binding affinity of Naringenin (aglycone) and Naringin (glycoside) to *InhA* PDB ID: 4TZK and predict drug suitability profiles (LogP and Lipinski's Rule compliance) to identify the most realistic drug candidates. The comparison was based on *Delta G* and binding energy scores (compared to the positive control) as well as LogP evaluation and drug-likeness compliance using Lipinski's rules. Molecular docking results showed that Naringin (glycoside) produced the best binding affinity score. However, naringenin (aglycone) showed a better binding affinity score than the positive control (Isoniazid). The conclusion of this study is that naringin excels in raw binding energy scores, but naringenin is a better candidate for *InhA* inhibitor because it complies with drug-likeness criteria and Lipinski's Rule, making naringenin more realistic for anti-TB drug development.

Keywords: Tuberculosis, *InhA*, *Molecular Docking*, Naringenin, Naringin.

✉Corresponding Author:

Email : iqbal26125@setiabudi.ac.id
Address : Jl. Letjen Sutoyo, Mojosoongo, Kec.
Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah
57127

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.



PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di antara penyakit menular. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2022, TB menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian tertinggi setelah COVID-19 dengan perkiraan 1,3 juta kematian. Indonesia merupakan salah satu negara dengan beban TB tertinggi kedua di dunia, dengan 969.000 kasus pada tahun yang sama (World Health Organization, 2022). Beban TB yang tinggi ini disertai dengan tantangan signifikan berupa resistensi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) terhadap obat lini pertama seperti isoniazid dan rifampisin yang menyebabkan munculnya tuberkulosis resisten multi-obat (MDR-TB) (Farjallah dkk., 2021). Situasi ini semakin diperparah oleh pengelolaan pengobatan yang tidak tepat, penularan langsung dan atau penghentian pengobatan dini terutama di lingkungan dengan kepadatan tinggi (*Global Programme on Tuberculosis and Lung Health* (GTB), 2024). Resistensi yang berkembang pada MTB telah menyebabkan inefisiensi pada obat lini pertama dan beberapa lini kedua yang umum digunakan untuk pengobatan. Selain itu, obat lini kedua yang populer seperti etionamida, kapreomisin dan kanamisin yang digunakan untuk menyembuhkan MDR/XDR-TB memiliki beberapa masalah keamanan dengan tingkat penyembuhan hanya 50%. Meskipun obat lini kedua seperti ofloksasin dan norfloksasin lebih aman dan memiliki efisiensi yang lebih baik, kekurangannya adalah harganya yang mahal. Oleh karena penyebaran resistensi multiobat *Mycobacterium tuberculosis* di seluruh dunia, terdapat kebutuhan mendesak untuk menemukan agen antituberkulosis dengan struktur baru (Bunalema dkk., 2017).

Enzim *Enoyl-acyl carrier protein reductase* (InhA) menjadi target utama obat anti-TB yang menghambat aktivitasnya sehingga menyebabkan kematian sel bakteri. Pada beberapa penelitian InhA telah diakui sebagai target utama INH dan agen terapeutik menjanjikan lainnya sehingga perlu menempatkan InhA pada posisi salah satu protein

patogen yang paling signifikan secara medis dan menjadikannya fokus penting dalam pengembangan pengobatan TB baru (Pornprom dkk., 2025).

Senyawa alami dari tumbuhan semakin mendapat perhatian sebagai kandidat potensial untuk obat anti-TB baru. Flavonoid adalah salah satu kelas luas produk alami yang telah lama dikenal sebagai senyawa alami penting dalam pencegahan dan pengobatan sejumlah penyakit termasuk penyakit menular yang terkait dengan berbagai macam bakteri patogen (Fang dkk., 2019). Naringenin dan naringin merupakan flavonoid yang berasal dari golongan flavanon, di mana naringenin merupakan bentuk aglikon sedangkan naringin merupakan bentuk glikosida. Perbedaan struktur kimia antara bentuk aglikon dan glikosida diketahui dapat memengaruhi sifat fisikokimia, kemampuan penetrasi membran, serta interaksi dengan target biomolekul (Sahu dkk., 2020). Namun, kajian komparatif mengenai potensi interaksi kedua bentuk flavonoid tersebut terhadap target spesifik *M. tuberculosis*, khususnya enzim InhA, masih terbatas.

Perkembangan teknologi bioinformatika dan komputasi memberikan peluang untuk tahap awal penemuan obat untuk memprediksi interaksi antara ligan dan target protein secara lebih cepat dan akurat melalui metode *in silico* (Rabaan dkk., 2022). Metode ini memungkinkan evaluasi afinitas ikatan, orientasi ligan dalam kantong aktif, serta residu asam amino yang terlibat dalam interaksi. Selain itu, analisis *in silico* dapat dilengkapi dengan evaluasi parameter kelayakan obat seperti *drug-likeness* dan kepatuhan terhadap *Lipinski's Rule of Five*, yang penting untuk memprediksi potensi pengembangan senyawa sebagai obat oral. Pendekatan ini dinilai efisien dari segi waktu dan biaya sebelum dilakukan pengujian secara eksperimental. Pendekatan ini menggunakan simulasi komputer untuk mengidentifikasi senyawa dengan potensi dan selektivitas tinggi tanpa eksperimen laboratorium yang kompleks, sehingga mempercepat proses penemuan obat (Wang dkk., 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk membandingkan afinitas ikatan naringenin (aglikon) dan naringin (glikosida) terhadap enzim InhA *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan metode molecular docking. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan mengevaluasi potensi kelayakan kedua senyawa sebagai kandidat obat antituberkulosis berdasarkan parameter *drug-likeness*, termasuk nilai LogP dan kepatuhan terhadap *Lipinski's Rule*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai bentuk flavonoid yang lebih realistis untuk dikembangkan sebagai inhibitor InhA dan mendukung pengembangan kandidat obat antituberkulosis berbasis bahan alam.

METODE

Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini yaitu laptop dengan spesifikasi RAM 4.00 GB, Inter ® UHD Graphics, 11th Gen Intel ® Core™ i3 – 115G4 @3.00 Ghz. Adapun perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *software PyRx*, *open babel*, *webserver swissdock*, *software PyMOL*, *software*, BIOVIA DS.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu protein target *Enoyl-acyl carrier protein reductase* (InhA) dengan kode PDB 4TZK yang diunduh dari *webserver* <https://www.rcsb.org/>, ligan uji naringenin dan naringin dari *webserver* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Pemilihan dan Preparasi Protein Target

Protein target InhA dengan kode PDB 4TZK diperoleh dari *webserver* protein data bank (PDB) melalui situs <https://www.rcsb.org/>.

Protein target diunduh dalam format legacy PDB dengan spesifikasi protein target yaitu klasifikasi *oxidoreductase*, organisme *Mycobacterium tuberculosis*, ekspresi *Escherichia coli*, tidak mutase, metode *X-Ray diffraction*, resolusi 1.62 Å, dan ligand structure quality assessment better atau mendekati 1.

Selanjutnya, dilakukan preparasi protein target menggunakan Biovia DS dan PyMOL untuk menghilangkan air atau ion lain yang dapat mempengaruhi analisis interaksi.

Preparasi Ligan Uji

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa naringenin dalam bentuk aglikon dan senyawa naringin dalam bentuk glikosida. Ligan uji diunduh melalui *webserver* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan format 3D sdf. Selanjutnya ligan uji dilakukan preparasi menggunakan *software PyRx* untuk optimasi energi dengan metode molecular mechanical.

Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan metode *re-docking* atau penambatan ulang dari native ligan (NL). Preparasi menggunakan *software* BIOVIA DS untuk melepaskan NL dan melakukan docking kembali menggunakan *software PyRx* dan SwissDock.

Penambatan Ligan Uji dengan Protein Target

Penambatan atau *docking* dilakukan menggunakan *software PyRx* dan SwissDock untuk mengetahui nilai energy G binding. Struktur senyawa naringenin dan naringin dilakukan penambatan pada sisi aktif protein target InhA pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Tabel 1. Ligan Uji

<i>Lipinski of rules</i>	Ligan Uji	
	<i>Naringenin</i>	<i>Naringin</i>
<i>Molecular weight (g/mol)</i>	272	580
<i>LogP</i>	2.596	0.475
<i>Number of hydrogen bond acceptors</i>	5	14
<i>Number of hydrogen bond donors</i>	3	8
<i>Probability DrugLikeness</i>	0.736	0.662

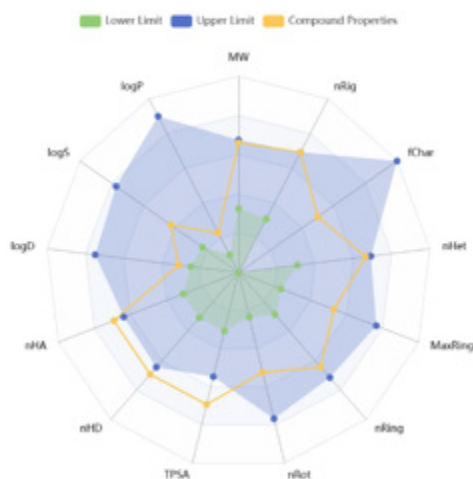
Sumber: Data Diolah

HASIL DAN PEMBAHASAN

Lipinski rule adalah aturan yang memuat tentang berat molekul (BM), H donor (Hd), *H acceptor* (Ha), dan *log P*. Rule ini bertujuan agar mencegah kegagalan dari senyawa ketika dikembangkan menjadi suatu obat karena rendahnya permeasi atau absorpsi.

Berat molekul adalah berat yang terkandung dalam suatu senyawa, semakin berat molekul tinggi, maka semakin besar polimer senyawa tersebut, jika suatu senyawa memiliki polimer yang besar, maka proses obat diterima tubuh akan lebih kecil. H donor adalah jumlah H yang tersedia pada suatu senyawa untuk disumbangkan pada senyawa lain saat keduanya bereaksi saat terdapat elektron bebas pada atom yang memiliki elektronegatifitas. H *acceptor* adalah atom yang menerima H dari H donor, semakin kecil H donor dan H *acceptor* menunjukkan bahwa senyawa tersebut lebih stabil, dan memiliki atom bebas yang sedikit.

LogP merupakan suatu koefisien partisi yang menggambarkan kelarutan suatu senyawa, semakin kecil log P maka semakin hidrofil, semakin besar logP maka akan semakin lipofil. Ketentuan dari *Lipinskie rule* adalah BM kurang dari 500 dalton, H donor kurang dari 5, H *acceptor* kurang dari 10, logP tidak melebihi 5 (Nursanti, 2023).



Gambar 1
Radar View Naringenin

Sumber: Data Diolah

Lipinski rule of five untuk mengevaluasi kesamaan obat atau menentukan apakah suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis

tertentu memiliki sifat kimia dan sifat fisik yang akan membuatnya menjadi obat yang aktif secara oral pada manusia (Nursanti, 2023). Terpenuhi aspek ini, membuat senyawa ini berpotensi dijadikan obat secara oral.

Hasil penelitian didapatkan hasil pemenuhan *five of lipinskie rule* pada senyawa naringenin, sehingga senyawa ini berpotensi dijadikan alternatif pengobatan secara oral.



Gambar 2
Radar View Naringin

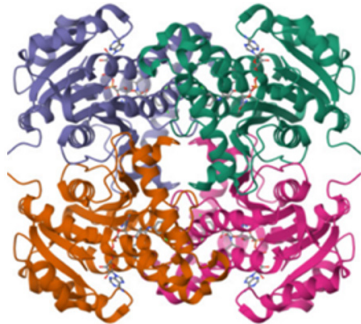
Sumber: Data Diolah

Radar view dapat dilihat dari komponen senyawa untuk compatible sebagai obat. Apabila semakin banyak parameter memasuki radar maka, senyawa atau komponen dapat compatible menjadi obat. Pada kedua senyawa itu, naringin menduduki parameter terbanyak yang masuk dalam radar view.

Menurut Anjani dkk. (2025), bahwa naringenin merupakan senyawa flavonoid yang dapat berkhasiat sebagai *hepato-protector*. Salah satu target protein yang digunakan pada penelitian ini adalah 4TZK, protein target yang memiliki kolerasi dengan penyakit tuberculosis. Kolerasi antar keduanya adalah naringenin dapat memberikan terapi adjuvant pada pasien *tuberculosis*, yang diketahui pada pengobatan tuberculosis memiliki salah satu efek penurunan fungsi hati.

RMSD merupakan parameter hasil dari validasi metode yang digunakan pada

penambatan molekuler. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein- ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah di *docking*. Hasil dikatakan valid apabila hasilnya kurang dari 2Å (Klara dkk., 2023). RSMD ini didapatkan dari hasil validasi menggunakan pymol, senyawa natif ligan sebelum dan sesudah dilakukan penambatan molekuler.



Gambar 3

Protein *Enoyl-acyl carrier protein reductase* (InhA)

Sumber: Data Diolah

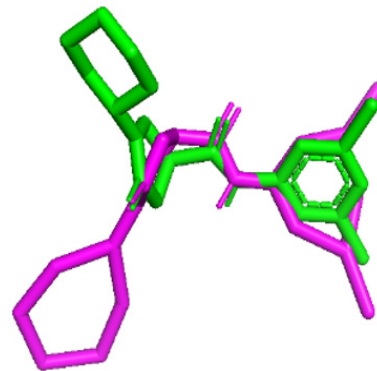
Tabel 2. Protein Target

Protein Target	<i>Enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA)</i>
Kode PDB	4TZK
Natrive Ligand	(3S)-1-CYCLOHEXYL-N-(3,5-DICHLOROPHENYL)-5-OXOPYRROLIDINE-3-CARBOXAMIDE
Resolusi	1.62 (Å)

Sumber: Data Diolah

Berdasarkan protein terpilih, hasilnya memiliki nilai RMSD <2Å. *Redocking* atau validasi digunakan untuk mengetahui kebenaran metode yang dilakukan benar. Hasil yang diharapkan berupa RMSD, yaitu <2. Pada hasil penelitian ini RMSD validasi 1.409 (Å). RMSD digunakan untuk mengetahui pergeseran suatu senyawa pada saat dilakukan proses *docking*. Semakin besar RMSD yang dihasilkan, maka semakin besar peluang terjadinya pergeseran. Semakin kecil, semakin minim pergeseran senyawa (Fitriasih & Isfeni, 2025).

Energy binding, semakin rendah nilai *binding energy* maka afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin tinggi (Kastritis & Bonvin, 2013). Naringin memiliki nilai *energy binding* lebih baik daripada naringenin, karena hasil dari naringin lebih kecil daripada naringenin. Apabila, ditinjau dari aspek ikatan mungkin naringin lebih baik berikatan dengan protein target, namun jika dihubungkan dengan *lipinski rule*, maka naringin kurang disarankan sebagai alternatif pengobatan secara oral.



Gambar 4.

Overlay Native Ligand Protein Target 4TZK

Sumber: Data Diolah

Naringenin memiliki peluang yang lebih baik apabila digunakan sebagai alternatif pengobatan secara oral. Hasil tersebut dilakukan komperasi berdasarkan ikatan yang terjadi pada protein target dengan isoniazid dan protein target dengan natif ligan. Naringenin dan naringin memiliki afinitas yang lebih baik daripada afinitas yang ditimbulkan *isoniazid* dengan protein target. Parameter dalam *docking* tidak hanya melibatkan *energy binding*, namun juga melibatkan kesamaan residu pada asam amino. Ikatan hidrogen, digunakan sebagai parameter yang diharapkan pada ikatan antara senyawa dengan protein target.

Tabel 3. Hasil *energy binding*

Ligan	<i>Energy G binding</i> (kcal/mol)
Isoniasid (K+)	-5.02 + 0.07
NL	-8.62 + 0.51
Naringenin	-8.20 + 0.11
Naringin	-9.27 + 0.40

Sumber : Data Diolah

Ikatan hidrogen merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kestabilan protein (Gandu dkk., 2021). Selain *energy binding* untuk mengetahui ikatan antar reseptor dan ligan perlu di lihat residu asam amino, dan sifat fisika kimia dari senyawa hingga profil farmakokinetika

SIMPULAN

Naringin unggul dalam skor binding energy mentah, namun naringenin disimpulkan sebagai kandidat inhibitor InhA yang lebih baik karena mematuhi kriteria *drug-likeness* dan *Lipinski's Rule*. Keseimbangan antara afinitas ikatan yang kompetitif (lebih baik dari kontrol positif) dan profil *LogP/Druglikeness* yang ideal menjadikan Naringenin pilihan yang lebih realistis untuk pengembangan obat anti-TB.

DAFTAR PUSTAKA

- Rabaan, A. A., Alhumaid, S., Albayat, H., Alsaheed, M., Alofi, F. S., Al-Howaidi, M. H., Turkistani, S. A., Alhajri, S. M., Alahmed, H. E., Alzahrani, A. B., Mashraqi, M. M., Alwarthan, S., Alhajri, M., Alshahrani, F. S., Almuthree, S. A., Alsubki, R. A., Abuzaid, A. A., Alfaresi, M., Fares, M. A. A., & Mutair, A. A. (2022). Promising Antimycobacterial Activities of Flavonoids against *Mycobacterium* sp. *Drug Targets: A Comprehensive Review. Molecules*, 27(16), 1-15.
- Anjani, I. A., Artha, I. W. W., Purwaningrum, N. M. A., Wiranata, S., Supadmanaba, I. G. P., & Wihandani, D. M. (2025). Potensi Kombinasi Naringenin-Liposom Sebagai Anti-Viral dan Anti-Fibrotik dalam Penatalaksanaan Hepatitis C. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(2), 245–252. <https://doi.org/10.25077/jka.v9i2.1280>.
- Bunalema, L., Fotso, G. W., Waako, P., Tabuti, J., & Yeboah, S. O. (2017). Potential of *Zanthoxylum leprieurii* as a source of active compounds against drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1602-x>.
- Fang, W.-Y., Ravindar, L., Rakesh, K. P., Manukumar, H. M., Shantharam, C. S., Alharbi, N. S., & Qin, H.-L. (2019). Synthetic approaches and pharmaceutical applications of chloro-containing molecules for drug discovery: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 173, 117–153. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.063>.
- Farjallah, A., Chiarelli, L. R., Forbak, M., Degiacomi, G., Danel, M., Goncalves, F., Carayon, C., Seguin, C., Fumagalli, M., Záhorská, M., Vega, E., Abid, S., Grzegorzewicz, A., Jackson, M., Peixoto, A., Korduláková, J., Pasca, M. R., Lherbet, C., & Chassaing, S. (2021). A Coumarin-Based Analogue of Thiacezone as Dual Covalent Inhibitor and Potential Fluorescent Label of HadA in *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infectious Diseases*, 7(3), 552–565. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00325>.
- Fitriasih, F., & Isfeni, H. (2025). Analisis Molecular Docking Senyawa Aktif Genistein Dari Tumbuhan Bunga Lili Terhadap Reseptor Esterogen Alpha Pada Kanker Payudara. *Mantiq : Journal of Educational Science*. 1(1). 37-46.
- Gandu, I. V., Budiarto, F. D. H., Kepel, B. J., Fatimawati, ., Manampiring, A., & Bodhi, W. (2021). Molecular Docking Senyawa Asam Askorbat dan Kuersetin pada Tumbuhan Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* L.) Sebagai Pencegah COVID-19. *Jurnal E-Biomedik*, 9(2), 170-175. <https://doi.org/10.35790/ebm.v9i2.31846>.
- Global Programme on Tuberculosis and Lung Health (GTB). (2024). *Tuberculosis: Multidrug-resistant (MDR-TB) or rifampicin-resistant TB (RR-TB)*. World Health Organization.

- Klara, I. K., Purwono, R. M., & Achmadi, P. (2023). Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor α -Amilase Sebagai Antihiperglikemik. *Acta Veterinaria Indonesiana*, 11(3), 210–219.
- Kastritis, P. L., & Bonvin, A. M. J. J. (2013). On the binding affinity of macromolecular interactions: daring to ask why proteins interact. *Journal of The Royal Society Interface*, 10(79), 1-27. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0835>.
- Nursanti, O. (2023). Prediksi Toksisitas Dan Farmakokinetika Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes. *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, 3(2), 1–9.
- Pornprom, T., Pakamwong, B., Sukchit, D., Yuguchi, M., Nagura, Y., Sabishiro, H., Chimura, N., Punkvang, A., Thongdee, P., Suttisintong, K., Kittakoo, P., Kurita, N., & Pungpo, P. (2025). Designing Novel InhA Inhibitors for Antituberculosis Agents Using ab Initio Fragment Molecular Orbital Calculations. *ACS Omega*, 10(27), 29547–29557. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c02912>.
- Sahu, N., Mishra, G., Chandra, H. K., Nirala, S. K., & Bhadauria, M. (2020). Naringenin mitigates antituberculosis drugs induced hepatic and renal injury in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(1), 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.01.001>.
- Wang, Y., Wang, S., Firempong, C. K., Zhang, H., Wang, M., Zhang, Y., Zhu, Y., Yu, J., & Xu, X. (2017). Enhanced Solubility and Bioavailability of Naringenin via Liposomal Nanoformulation: Preparation and In Vitro and In Vivo Evaluations. *AAPS PharmSciTech*, 18(3), 586–594. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0537-8>.
- World Health Organization. (2022). *Global Tuberculosis Report 2022*. World Health Organization.