

SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA-SENYAWA ANTIBAKTERI
DALAM EKSTRAK AIR KUNTUM BUNGA ROSELA
(*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP PBP2a DAN ESBL CTX-
M-15**



MARSHA FENDRIA PRASTIKA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA-SENYAWA ANTIBAKTERI
DALAM EKSTRAK AIR KUNTUM BUNGA ROSELA
(*Hibiscus sabdariffa* L.) TERHADAP PBP2a DAN ESBL CTX-M-
15**

MARSHA FENDRIA PRASTIKA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

i

Lembar Pengesahan

**Studi *In Silico* Senyawa-Senyawa Antibakteri dalam Ekstrak Air
Kuntum Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap PBP2a
dan ESBL CTX-M-15**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

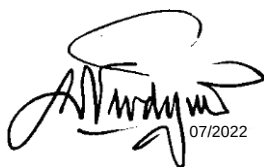
Oleh :

MARSHA FENDRIA PRASTIKA

NIM : 051811133068

**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 24 Juli 2022 oleh :**

Pembimbing Utama

Handwritten signature of Dr. Apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si, dated 07/2022.

Dr. Apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si
NIP. 196612281992032002

Pembimbing Serta

Handwritten signature of Prof. Dr. Apt. Bambang Tri Purwanto, M.Si.

Prof. Dr. Apt. Bambang Tri Purwanto, M.Si
NIP. 195710061985031003

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Marsha Fendria Prastika

NIM : 051811133068

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi *In Silico* Senyawa-Senyawa Antibakteri dalam Ekstrak Air Kuntum Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap PBP2a dan ESBL CTX-M-15

adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana semestinya.

Surabaya, 24 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

 Marsha Fendria Prastika

NIM. 051811133068

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Marsha Fendria Prastika

NIM : 051811133068

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi *In Silico* Senyawa-Senyawa Antibakteri dalam Ekstrak Air Kuntum Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap PBP2a dan ESBL CTX-M-

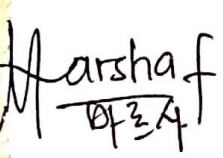
15

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 24 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

 
068EAJX836635116 Marsha Fendria Prastika

NIM. 051811133068

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah S.W.T. atas segala rahmat, anugerah dan karunia-Nya yang telah diberikan kepada penulis sehingga skripsi dengan judul “**Studi *In Silico* Senyawa-Senyawa Antibakteri dalam Ekstrak Air Kuntum Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap PBP2a dan ESBL CTX-M-15**” dapat terselesaikan dengan baik untuk memnuhi syarat mencapai gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, baik secara moral maupun material. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diah, M.Si., selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Prof. Dr. apt. Bambang Tri Purwanti, M.Si., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan waktu, tenaga, pikiran dan arahan dengan segala keikhlasan dan penuh kesabaran kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.
3. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph. D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.
4. Dr. Apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk dapat melakukan penelitian di departemen ilmu kefarmasian.
5. Prof. Dr. apt. Sudjarwo, M.S., Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., Ph. D., dan Dr. apt. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS., selaku dosen penguji yang memberikan kritik dan saran membangun demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Dr. apt. Tutiek Purwanti, M.Si., selaku dosen wali penulis yang telah memberikan semangat dan motivasi kepada penulis selama perkuliahan serta dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah membimbing dan mendidik saya selama menjalankan perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
7. Bapak Heru Prasanto, Ibu Tutik Dwi Rahayu selaku Orang tua penulis, Kukuh Wani Dadaryanto dan Raflyzal Frega Praditya selaku kakak dan adik penulis yang telah

memberikan semangat dan dukungan untuk penulis agar penulis tetap lurus dan benar, juga memberikan pengaruh terhadap kesuksesan penulis.

8. Teman-teman terdekat selama kuliah di Fakultas Farmasi, Febria dan Haniyah yang selalu menemani dalam sedih dan senangnya penulis, selalu menghibur dan mendengarkan curahan hati penulis.
9. Rekan seperjuangan topik antibakteri dan *in silico*, Indri, Safira, Dwiki, Fakhira, dan Maulid untuk saling bertukar pikiran selama menyusun naskah skripsi dan bimbingan.
10. Mbak Khairunnisa, kakak tingkat penelitian topik rosela dan *in silico* yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama penulisan skripsi ini.
11. Pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dan mendukung dalam proses penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari skripsi ini belum sempurna dan masih banyak kekurangan yang perlu diperbaiki. Oleh karena itu, segala masukan, kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan sangat diharapkan oleh penulis untuk dapat menyempurnakan skripsi ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam membantu dan berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya, 24 Juli 2022

Penulis

RINGKASAN

Studi *In Silico* Senyawa-Senyawa Antibakteri dalam Ekstrak Air Kuntum Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap PBP2a dan ESBL CTX-M-15

Marsha Fendria Prastika

Semakin banyaknya resistensi terhadap antibiotika menjadi ancaman yang serius bagi kesehatan di dunia. Di Indonesia telah ditemukan bakteri resisten seperti *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan bakteri penghasil *Extended-Spectrum β -Lactamases* (ESBL). Antibiotika β -laktam merupakan antibiotika yang sering digunakan untuk pengobatan infeksi, tetapi bakteri Gram-positif dan Gram-negatif resisten terhadap sebagian besar antibiotika β -laktam. Mekanisme resistensi antibiotika β -laktam disebabkan oleh perubahan *Penicillin Binding Protein* (PBP) menjadi PBP2a dan bakteri menghasilkan enzim β -laktamase yang dapat menghidrolisis cincin β -laktam. Saat ini, antibiotika yang terbukti efektif untuk pengobatan infeksi yang disebabkan bakteri MRSA dengan cara menghambat PBP2a pada MRSA adalah seftobiprol. Sedangkan, antibiotika yang aktif menghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL adalah meropenem.

Dalam rangka mengatasi resistensi terhadap antibiotika, dilakukan pencarian senyawa yang berasal dari tanaman dan berpotensi sebagai antibakteri, salah satunya adalah *Hibiscus sabdariffa* L. atau dikenal sebagai rosela. Ekstrak air kuntum bunga rosela mengandung kuersetin (senyawa flavonoid) dan asam protokatekuat (senyawa asam fenolat) yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri MRSA. Gugus hidroksi fenolat dalam senyawa-senyawa tersebut dapat berinteraksi dengan molekul target dalam sel bakteri. Selain itu, ekstrak air kuntum bunga rosela juga mengandung senyawa flavonoid lainnya, yaitu: delfinidin, delfinidin-3-glukosida, sianidin, sianidin-3-glukosida, kuersetin-3-glukosida, kuersetin-3-rutinosida, mirisetin, mirisetin-3-arabinosida, kaempferol-3-glukosida, dan kaempferol-3-rutinosida, serta senyawa asam fenolat lainnya yaitu asam klorogenat dan asam galat. Senyawa tersebut mempunyai perbedaan jumlah dan posisi gugus hidroksi pada struktur inti flavonoid serta jenis gula yang terikat pada posisi 3 struktur inti flavonoid.

Pada penelitian ini dilakukan uji *in silico* untuk memprediksi aktivitas antibakteri dari 14 senyawa uji melalui hambatan terhadap PBP2a dan β -laktamase CTX-M-15 dengan melakukan *docking* ligan asli, ligan uji dan ligan pembanding pada reseptor PBP2a (kode PDB: 1MWT) dan β -laktamase CTX-M-15 (kode PDB: 4S2I) menggunakan program *AutodockTools 1.5.7*. Parameter yang digunakan adalah energi bebas pengikatan (ΔG^0) sebagai ukuran afinitas ligan-reseptor. Semakin rendah energi bebas pengikatan (ΔG^0) maka senyawa memiliki afinitas yang semakin tinggi.

Hasil penentuan sifat fisikokimia menunjukkan bahwa asam protokatekuat, asam galat, sianidin, dan kuersetin memiliki berat molekul (BM) ≤ 500 g/mol, koefisien partisi (log P) antara -0,4 sampai 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) ≤ 10 dan jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) ≤ 5 sehingga senyawa tersebut memenuhi persyaratan aturan lima Lipinski. Senyawa asam galat memiliki nilai E_{total} paling rendah dibanding senyawa uji lainnya yakni -12,23 yang berarti asam galat memiliki konformasi molekul paling stabil. Asam protokatekuat, asam galat, sianidin dan delfinidin termasuk kategori asam kuat ($pK_a < 4,5$) dan larut dalam air (log S antara -2 sampai 0), sedangkan kuersetin termasuk kategori asam lemah dan sedikit larut dalam air.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa kaempferol-3-rutinosida memiliki afinitas terhadap PBP2a paling tinggi dibanding senyawa uji lainnya, tetapi semua senyawa uji

memiliki afinitas lebih rendah daripada seftobiprol. Hal tersebut dapat disebabkan oleh seftobiprol menunjukkan ikatan hidrogen dengan asam amino pada PBP2a paling banyak dibanding senyawa uji. Afinitas senyawa turunan glikosida lebih tinggi daripada senyawa aglikon karena adanya substitusi gugus gula akan menambah jumlah gugus hidroksi yang dapat berikatan dengan asam amino pada PBP2a. Senyawa kuersetin dan mirisetin beserta glikosidanya (senyawa flavonol) memiliki afinitas lebih tinggi daripada delfinidin dan sianidin beserta glikosidanya (senyawa antosianin) karena adanya substitusi gugus keto pada posisi 4 struktur senyawa flavonol yang dapat berinteraksi dengan asam amino pada PBP2a. Hasil interaksi dengan asam amino pada PBP2a menunjukkan bahwa terdapat 5 senyawa uji, yaitu delfinidin, delfinidin-3-glukosida, kuersetin-3-glukosida, mirisetin, dan kaempferol-3-glukosida yang berikatan hidrogen dengan Gln521 dan Ser403, sama seperti pada seftobiprol. Sedangkan terdapat 7 senyawa uji yang menunjukkan interaksi sterik dengan Tyr446 sama seperti seftobiprol, yaitu delfinidin, kuersetin, kuersetin-3-glukosida, mirisetin-3-arabinosida, kaempferol-3-rutinosida, asam klorogenat dan asam galat. Oleh karena itu, senyawa tersebut dapat diprediksi memiliki pola interaksi yang sama dengan seftobiprol.

Untuk interaksi dengan β -laktamase CTX-M-15, terdapat 11 senyawa uji memiliki afinitas lebih tinggi dibanding meropenem karena meropenem menunjukkan ikatan hidrogen paling sedikit daripada senyawa uji lainnya, yakni 4. Mirisetin memiliki afinitas lebih tinggi daripada delfinidin karena adanya gugus keto pada posisi 4 struktur senyawa mirisetin, meskipun mirisetin dan delfinidin memiliki jumlah gugus hidroksi yang sama. Hal tersebut juga mengakibatkan kuersetin memiliki afinitas lebih tinggi daripada sianidin. Meropenem menunjukkan interaksi dengan asam amino pada β -laktamase CTX-M-15 yakni 4 ikatan hidrogen dan 1 interaksi sterik. Terdapat 9 ligan uji yang menunjukkan ikatan hidrogen dengan Ser237 dan Arg276, kecuali asam galat, kaempferol-3-rutinosida, mirisetin, kuersetin-3-rutinosida, dan kuersetin serta 2 ligan uji yang menunjukkan interaksi sterik dengan Tyr105 yakni mirisetin dan kuersetin sama seperti pada meropenem. Oleh karena itu, senyawa tersebut dapat diprediksi memiliki pola interaksi yang sama dengan meropenem.

Pada penelitian ini dilakukan perhitungan statistik dan analisis regresi linier untuk mengetahui hubungan kuantitatif struktur – sifat fisikokimia atau *Quantitative Structure Properties Relationship* (QSPR) dengan menggunakan program *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). Parameter sifat fisikokimia yang digunakan adalah logP, E_{total} , CMR, HBA dan HBD. Dari hasil analisis regresi linier pada PBP2a diperoleh 3 persamaan terbaik, yakni persamaan 2, 10 dan 23 serta pada β -laktamase CTX-M-15 diperoleh 2 persamaan terbaik yakni persamaan 10 dan 16. Dari persamaan tersebut, baik pada PBP2a maupun β -laktamase CTX-M-15 menunjukkan sifat fisikokimia yang paling berperan terhadap afinitas yang ditentukan dari ΔG^0 adalah CMR. Namun, karena variabel terikatnya adalah nilai rerata ΔG^0 yang bernilai negatif sehingga semakin besar nilai CMR maka nilai rerata ΔG^0 semakin rendah yang menunjukkan afinitas lebih tinggi.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa 14 senyawa dalam ekstrak air kuntum bunga rosela mempunyai aktivitas antibakteri secara *in silico* melalui hambatan terhadap PBP2a *S. aureus* dan terhadap β -laktamase CTX-M-15. Semua senyawa uji menunjukkan afinitas terhadap PBP2a lebih rendah daripada seftobiprol. Diantara 14 senyawa uji, kaempferol-3-rutinosida memiliki afinitas yang paling tinggi sehingga diprediksi memiliki aktivitas antibakteri melalui hambatan PBP2a paling baik dibanding senyawa uji lainnya. Untuk senyawa yang menunjukkan afinitas terhadap β -laktamase CTX-M-15 dari paling tinggi ke rendah, yaitu sianidin-3-glukosida, kuersetin, kaempferol-3-rutinosida, sianidin, delfinidin-3-glukosida, mirisetin, mirisetin-3-arabinosida, asam klorogenat, kuersetin-3-glukosida, kuersetin-3-rutinosida, dan delfinidin. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji *in vitro* dan *in vivo* aktivitas antibakteri dari senyawa-senyawa tersebut.

ABSTRACT**In Silico Analysis of Antibacterial Compound in Aqueous Extract of Roselle's Calyx (*Hibiscus sabdariffa* L.) against PBP2a and ESBL CTX-M-15**

Marsha Fendria Prastika

The increasing number of resistance to antibiotics is a serious threat to world health. In Indonesia, there are resistant bacteria such as Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and bacteria that produce Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL). To overcome resistance to antibiotics, the search for compounds from the *Hibiscus sabdariffa* L. or known roselle as antibacterial activity against MRSA and bacteria that produce ESBL was carried out through an in silico test. The compounds were tested by molecular docking on PBP2a (PDB code: 1MWT) and CTX-M-15 β -lactamases (PDB code: 4S2I) using Autodock and the ligand-receptor affinity was expressed in the free binding energy (ΔG^0). For comparison, ceftobiprole for docking on PBP2a and meropenem for docking on CTX-M-15 β -lactamases. The results of the physicochemical properties showed that two flavonoid compounds and two phenolic acid compounds met the requirements based on the five rules of Lipinski. The docking results showed that all compounds had a higher ΔG^0 in PBP2a than ceftobiprole. 11 compounds have ΔG^0 in the CTX-M-15 β -lactamases, which is lower than meropenem. The amount of hydrogen in the interaction of flavonoid and phenolic acid derivatives with ESBL was higher than that of meropenem. From the results of the Quantitative Structure Properties Relationship (QSPR) by performing linear regression analysis, the best 3 equations were obtained in PBP2a and the best 2 equations in CTX-M-15 β -lactamases. From these equations, it is shown that the physicochemical properties that most contribute to the determined affinity of ΔG^0 are CMR at both receptors. However, because the dependent variable is ΔG^0 which has a negative value, then a negative CMR value can increase the negative value of ΔG^0 so that the value of ΔG^0 becomes lower which indicates a higher affinity. Eleven compounds have potential as ESBL inhibitors based on their higher affinity than meropenem. All compounds have a lower affinity than ceftobiprole on interaction with PBP2a.

Key words: flavonoid, roselle, PBP2a, ESBL, in silico

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	ii
SURAT PERNYATAAN	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN	sError! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan tentang Resistensi Antibiotika	6
2.2 Tinjauan tentang Seftobiprol.....	6
2.3 Tinjauan tentang Meropenem.....	7
2.4 Tinjauan tentang Rosela (<i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn.)	7
2.4.1 Taksonomi.....	8
2.4.2 Nama Daerah	8
2.4.3 Penggunaan Secara Tradisional	8

2.4.4	Kandungan Senyawa dalam Kuntum Bunga Rosela	9
2.4.5	Manfaat Kuntum Bunga Rosela.....	10
2.5	Tinjauan tentang Uji <i>In Silico</i>	10
2.6	Tinjauan tentang HKSP.....	11
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....		13
3.1	Kerangka Konseptual	13
3.2	Bagan Kerangka Konseptual.....	15
3.3	Hipotesis Penelitian.....	16
BAB IV METODE PENELITIAN		17
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	17
4.2	Bahan dan Alat Penelitian	17
4.2.1	Bahan	17
4.2.2	Alat.....	17
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	18
4.3.1	Variabel Bebas	18
4.3.2	Variabel Tergantung	18
4.3.3	Variabel Kontrol	18
4.3.4	Definisi Operasional	18
4.4	Kerangka Operasional	19
4.5	Prosedur Kerja.....	19
4.5.1	Penyiapan Ligan Uji	19
4.5.2	Penyiapan Reseptor dan Ligan asli	19
4.5.3	<i>Docking</i> dengan Menggunakan <i>AutoDockTools-1.5.7</i>	20
4.6	Analisis Data	21
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		22
5.1	Hasil Penelitian	22
5.2	Pembahasan.....	28

5.2.1 Sifat Fisikokimia	28
5.2.2 <i>Docking</i> Ligan dengan Reseptor	37
5.2.3 Hubungan Sifat Fisikokimia dan Afinitas Senyawa Uji	40
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	45
6.1 Kesimpulan.....	45
6.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	51

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II. 1 Kandungan Senyawa dalam Ekstrak Air Kuntum Bunga Rosela	9
IV. 1 Struktur Senyawa Uji.....	17
V. 1 Hasil Sifat Fisikokimia Senyawa Uji	22
V. 2 Hasil <i>Docking</i> Ligan dengan PBP2a dan β -laktamase CTX-M-15.....	25
V. 3 Hasil Interaksi Ligan dengan PBP2a	26
V. 4 Hasil Interaksi Ligan dengan β -laktamase CTX-M-15.....	28
V. 5 Klasifikasi Kelarutan Senyawa Berdasarkan Log S (Sorkun <i>et al.</i> , 2019)	33
V. 6 Klasifikasi Asam dan Basa Berdasarkan Kekuatannya (Stephenson <i>et al.</i> , 2011)	35
V. 7 Persamaan Regresi Hubungan Sifat Fisikokimia dan Afinitas Senyawa Uji terhadap PBP2a.....	41
V. 8 Persamaan Regresi Hubungan Sifat Fisikokimia dan Afinitas Senyawa Uji terhadap β -laktamase CTX-M-15	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur Inti Flavonoid dan Delfinidin yang Menunjukkan Adanya Gugus Hidroksi Fenolat.....	2
3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	15
4.1 Bagan Kerangka Operasional	19
5.1 Gambar 3D <i>Overlay</i> Ligan Asli Penisilin G <i>Open form</i> dalam Struktur Sekunder PBP2a yang Menunjukkan Tumpang Tindih Gugus β -laktam, <i>Overlay</i> Ligan Asli NXL dalam Struktur Sekunder β -laktamase CTX-M-15 yang Menunjukkan Tumpang Tindih Gugus β -laktam.....	24
5.2 Konformasi Ligan yang Berada ditempat Aktif Pengikatan Ligan Asli pada PBP2a (A) dan β -laktamase CTX-M-15	24
5.3 Interaksi Seftobiprol dengan Asam Amino pada PBP2a dalam 3D dan 2D.....	26
5.4 Interaksi Meropenem dengan Asam Amino pada β -laktamase CTX-M-15 dalam 3D dan 2D.....	27
5.5 Diagram Berat Molekul Senyawa Uji.....	29
5.6 Diagram CMR Senyawa Uji	29
5.7 Diagram Log P Senyawa Uji	30
5.8 Diagram HBA dan HBD Senyawa Uji	31
5.9 Perbandingan Jumlah Gugus HBA dan HBD Senyawa Kuersetin dan Kuersetin-3-rutinosida.....	32
5.10 Diagram Log S Senyawa Uji	33
5.11 Diagram pKa Senyawa Uji	35
5.12 Diagram tPSA Senyawa Uji.....	36
5.13 Diagram E_{total} Senyawa Uji.....	37
5.14 Diagram Energi Bebas Pengikatan Ligan-Reseptor PBP2a.....	38
5.15 Diagram Energi Bebas Pengikatan Ligan-Reseptor β -laktamase CTX-M-15.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Gambar Struktur 2D dari Senyawa Uji.....	52
2 Struktur 3D Senyawa dan Hasil Penyiapan Ligan.....	53
3 Nilai RMSD Kompleks Ligan Asli PNM-PBP2a (kode PDB: 1MWT) dan NXL- β -laktamase CTX-M-15 (kode PDB: 4S2I) dari Hasil <i>Redocking</i>	56
4 Nilai Energi Bebas Pengikatan dari Hasil Replikasi <i>Docking</i> Ligan-Reseptor	57
5 Interaksi Ligan dengan PBP2a (kode PDB: 1MWT) dan β -laktamase CTX-M-15 (kode PDB: 4S2I) dalam 2D dan 3D	58

DAFTAR SINGKATAN

ΔG^0	= Energi bebas interaksi
ESBL	= <i>Extended-Spectrum β-Lactamases</i>
KHM	= Konsentrasi Hambatan Minimum
MRSA	= <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
PBP	= <i>Penicillin-Binding Protein</i>
PDB	= <i>Protein Data Bank</i>