

SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI
SENYAWA TURUNAN LUTEOLIN TERHADAP
DNA GIRASE *Escherichia coli* DAN PENGHAMBAT
Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) CTX-M-15**



DWI AYU INDRIANI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA**

2022

SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI
SENYAWA TURUNAN LUTEOLIN TERHADAP
DNA GIRASE *Escherichia coli* DAN PENGHAMBAT
Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) CTX-M-15**



DWI AYU INDRIANI

NIM 051811133025

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI
SENYAWA TURUNAN LUTEOLIN TERHADAP
DNA GIRASE *Escherichia coli* DAN PENGHAMBAT
Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) CTX-M-15**

SKRIPSI

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

2022

Oleh:

**DWI AYU INDRIANI
NIM : 051811133025**

**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 23 Mei 2022 oleh:**

Pembimbing Utama



Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si

NIP. 196612281992032002

Pembimbing Serta



Prof. Dr. apt. Siswandono, MS.

NIP 195210021980021001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Dwi Ayu Indriani

NIM : 051811133025

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

Studi *In Silico* Aktivitas Antibakteri Senyawa Turunan Luteolin Terhadap DNA Girase *Escherichia Coli* Dan Penghambat *Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) CTX-M-15*

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya 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 mestinya.

Surabaya, 22 Mei 2022

Yang membuat pernyataan


Dwi Ayu Indriani

NIM 051811133025

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Dwi Ayu Indriani

NIM : 051811133025

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

**Studi *In Silico* Aktivitas Antibakteri Senyawa Turunan Lutecolin Terhadap DNA
Girase *Escherichia Coli* Dan Penghambat *Extended Spectrum β -Lactamase*
(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, 22 Mei 2022

Yang membuat pernyataan



Dwi Ayu Indriani

NIM 051811133025

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah S.W.T atas segala limpahan ilmu, rahmat, kesempatan, karunia, dan hidayah-Nya yang telah diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Studi *In Silico* Aktivitas Antibakteri Senyawa Turunan Luteolin Terhadap DNA Girase *Escherichia Coli* Dan Penghambat *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) CTX-M-15”** dengan sebaik-baiknya untu memenuhi syarat dalam mencapai gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Skripsi ini dapat terselesaikan atas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik moral dan material. Untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si., selaku dosen pembimbing utama dan Prof. Dr. apt. Siswandono, MS selaku pembimbing kedua yang telah bersedia memberikan waktu, tenaga, pikiran, dan arahan dengan segala keihlasan dan kesabaran yang diberikan kepada penulis dalam memberikan petunjuk, bimbingan, dan pengarahan, serta dukungan secara penuh sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.
3. Prof. 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. Ibu Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian dan apt. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Ph.D. selaku Sekretaris Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan membantu dalam penyusunan skripsi.
5. Prof. M. Yuwono, dan Drs. apt. Hadi Poerwono, M.Sc., Ph.D selaku dosen penguji dengan petunjuk, saran, dan kritik yang membangun untuk kelengkapan dan kesempurnaan skripsi ini.
6. Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt. selaku Dosen wali atas segala bimbingan, arahan, dan perhatian yang diberikan kepada penulis selama menduduki program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

7. Seluruh dosen yang telah mendidik, membimbing, dan membagikan ilmu, pengetahuan dan pengalamannya selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Bapak Madi, Ibu Masriah, Devi Anggraeni, A.Md.Keb., Yunus, dan seluruh keluarga atas segala bantuan, bimbingan, dorongan, doa restu, serta kasih sayang yang diberikan kepada penulis selama ini.
9. Safira Elkania Putri, Muga Wiji Rahayu, dan Diah Qurotaayun yang telah senantiasa memberikan semangat, motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini
10. Teman-teman seperjuangan skripsi yaitu tim skripsi pengembangan turunan luteolin, apigenin, dan rosela sebagai antibakteri dengan metode *docking* molekul (Safira, Fakhira, Firman, Maulid, Hani, dan Marsha) yang senantiasa bersedia untuk saling bertukar pikiran dan informasi dan memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman angkatan 2018 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan teman-teman Flakka Kelas A yang senantiasa berbagi suka duka selama menempuh pendidikan.
12. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan dengan pahala yang berlipat ganda.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis berharap saran dan kritik yang membangun untuk kesempurnaan skripsi ini dari berbagai pihak. Semoga kedepannya skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan tambahan informasi bagi ilmu pengetahuan di masa kini dan masa yang akan datang.

Penulis

RINGKASAN

**Studi *In Silico* Aktivitas Antibakteri Senyawa Turunan Luteolin
Terhadap DNA Girase *Escherichia Coli* Dan Penghambat *Extended
Spectrum β -Lactamase* (ESBL) CTX-M-15**

Dwi Ayu Indriani

Angka kejadian resistensi antibiotika terus meningkat terutama pada Enterobacteriaceae seperti *E. coli* dan *K. pneumoniae* yang merupakan bakteri penghasil ESBL yang dapat menghidrolisis cincin β -laktam (Paterson, 2006 dan Rawat dan Nair, 2010). Di Jepang penyebaran bakteri penghasil ESBL terbesar dari strain *E. coli*, sehingga perhatian khusus tertuju pada *E. coli* penghasil ESBL karena dapat menyebabkan peningkatan resistensi (Kawamoto *et al.*, 2019, Peralta *et al.*, 2007 dan Ortega *et al.*, 2009).

Terapi pengobatan yang dilakukan untuk menghambat dan membunuh bakteri *E. coli* tidak hanya sebatas pada pemberian antibiotika namun juga untuk penghambatan terhadap ESBL. Antibiotika yang aktif *E. coli* seperti golongan florokuinolon, contohnya siprofloksasin antibiotika yang paling aktif dan banyak digunakan di Indonesia (Raini, 2016 dan Scheld, 2003). Siprofloksasin bekerja dengan menghambat DNA girase yang dapat mengganggu proses replikasi dan transkripsi serta sintesis protein (Olofsson *et al.*, 2006; Bansal dan Tandon, 2011; Lafitte *et al.*, 2002). Selain itu, perlu juga pemberian asam klavulanat sebagai penghambat β -laktamase (ESBL). Penggunaan asam klavulanat ini tidak efektif jika tidak digunakan bersama dengan antibiotik yang aktif terhadap bakteri penghasil β -laktamase (Cole, 1982). Oleh karena itu, diperlukan senyawa alternatif yang memiliki kombinasi terapi keduanya, dimana terdapat penelitian yang menyatakan bahwa sari buah markisa memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* ESBL (Nurrosyidah dan Mertaniasih, 2020), luteolin-8-C-glukosida dan luteolin-6-C-glukosida terbukti sebagai antibakteri *E. coli* secara *in vitro* (Karpiński *et al.*, 2020), adanya kemiripan struktur luteolin dengan siprofloksasin, dan luteolin memiliki efek sinergis dengan amoksisilin terhadap *Amoxicillin Resistant E. coli* (Eumkeb *et al.*, 2012).

Permasalahannya adalah apakah luteolin dan tiga belas turunannya mempunyai aktivitas antibakteri dengan cara menghambat DNA girase *E. coli* lebih besar dibanding siprofloksasin dan aktivitas hambatan terhadap ESBL dengan cara menghambat ESBL

CTX-M-15 *E. coli* lebih besar dibanding asam klavulanat, serta apakah profil ADMET senyawa luteolin dan tiga belas turunannya memenuhi persyaratan farmakokinetik dan toksisitas sebagai calon obat secara *in silico*.

Pada penelitian ini dipilih senyawa uji luteolin dan tiga belas turunannya yang diperoleh dari turunan luteolin yang memiliki aktivitas antibakteri secara *in vitro* yaitu luteolin-8-C-glukosida dan luteolin-6-C-glukosida (Karpiński *et al.*, 2020); turunan luteolin yang ada dalam buah markisa seperti luteolin-8-C- β -digitoksopiranosida, luteolin-8-C- β -boivinopiranosida, luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida, luteolin-6-C-sinovosida, dan luteolin-6-C-fukosida; serta turunan luteolin dengan variasi berupa gugus metil pada OH luteolin yaitu luteolin 3'-metil eter, luteolin 4'-metil eter, luteolin 5'-metil eter, luteolin tetrametil eter, luteolin 3',4'-dimetil eter, dan luteolin 5,3'-dimetil eter (Pubchem).

Senyawa uji terlebih dahulu ditentukan sifat fisikokimia dengan menggunakan *ChemBio3D*. Interaksi dengan DNA girase (kode PDB: 1KZN) dan ESBL CTX-M-15 (kode PDB: 4HBU) dilakukan dengan *docking* molekul menggunakan *Autodock Vina*. Senyawa yang aktif menghambat DNA girase *E. coli* dan ESBL CTX-M-15 adalah senyawa uji yang memiliki nilai energi afinitas kompleks ligan-reseptor yang lebih rendah dari senyawa pembanding masing-masing yaitu siprofloksasin (hambatan DNA girase) dan asam klavulanat (hambatan ESBL CTX-M-15). Senyawa uji luteolin dan tiga belas turunannya juga diprediksi profil ADMET. Berdasarkan profil ADMET senyawa yang memenuhi ditentukan senyawa aktif mana yang lebih baik sebagai antibakteri terhadap DNA girase *E. coli* dan penghambat ESBL CTX-M-15.

Hasil penentuan sifat fisikokimia menunjukkan senyawa uji memenuhi hukum lima Lipinski seperti berat molekul (kecuali luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida) dan LogP, namun tidak memenuhi HBA dan HBD kecuali senyawa luteolin dan turunan luteolin metil eter karena turunan glikosida luteolin mayoritas memiliki banyak gugus hidroksil. Hasil LogS hampir semua senyawa uji termasuk kriteria sedikit larut dalam air kecuali luteolin 5,3'-dimetil eter yang termasuk dalam senyawa yang tidak larut air. TPSA $\leq 140 \text{ \AA}^2$ terdapat pada luteolin dan turunan luteolin dengan substitusi gugus metil, nilai pKa satu senyawa uji yaitu luteolin tetrametil eter yang tidak bisa ditentukan nilai pKa dikarenakan luteolin tetrametil eter sudah tidak ada proton.

Hasil *docking* terhadap reseptor DNA girase menunjukkan dari senyawa uji luteolin dan tiga belas turunannya secara signifikan ($p < 0,05$) memiliki energi afinitas yang lebih kecil dibandingkan pembanding siprofloksasin (energi afinitas = -7,6 kkal/mol) kecuali

luteolin tetrametil eter. Hal tersebut berarti aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* senyawa uji kecuali luteolin tetrametil eter lebih besar dibanding siprofloksasin. Semua ligan uji membentuk ikatan dengan asam amino Thr165, Val71, dan Asp73 sama seperti pada ligan standar dan pembanding.

Hasil *docking* terhadap ESBL CTX-M-15 menunjukkan bahwa semua ligan uji secara signifikan ($p < 0,05$) memiliki energi afinitas yang lebih kecil dibandingkan pembanding asam klavulanat (energi afinitas = $-6,27 \pm 0,06$ kkal/mol). Yang berarti semua ligan uji memiliki aktivitas hambatan terhadap ESBL CTX-M-15 lebih besar dibanding asam klavulanat. Semua ligan uji membentuk ikatan dengan asam amino Asn132, Ser70, Ser130, dan Thr235 sama seperti dengan ligan standar dan pembanding.

Profil ADMET senyawa uji dengan pKCSM *on line* tidak dapat memenuhi semua persyaratan farmakokinetik dan toksisitas yang ideal. Turunan luteolin yang memenuhi persyaratan farmakokinetik dan toksisitas paling baik adalah luteolin-8-C-glukosida tetapi aktivitasnya lebih rendah dibanding turunan yang lain. Untuk senyawa turunan luteolin yang memiliki potensi sebagai antibakteri terhadap DNA girase *E. coli* dan hambatan ESBL CTX-M-15 paling tinggi adalah luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida. Luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida memiliki volume distribusi sedang, dan sedikit terdistribusi ke sawar darah otak serta tidak mempengaruhi sitokrom P45, klirens luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida lebih rendah dibanding siprofloksasin sehingga konsentrasinya di dalam tubuh lebih lama, relatif tidak toksik, dan tidak hepatotoksik. Meskipun demikian, senyawa tersebut memiliki persentase absorpsi pada usus, permeabilitas caco-2 rendah dan bersifat mutagenik yang sama seperti pada siprofloksasin. Oleh karena itu, untuk mengatasi kekurangan sifat absorpsi senyawa dapat dilakukan modifikasi rute pemberian selain oral seperti rute injeksi.

ABSTRACT**In Silico Analysis of Luteolin Derivatives as Antibacterial Agents against DNA Gyrase and CTX-M-15 Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) of *Escherichia coli***

Dwi Ayu Indriani

Background: luteolin derivatives have in vitro antibacterial activity against *Escherichia coli*. Chemical structure of luteolin is similar to that of ciprofloxacin which works by inhibiting DNA gyrase of *E. coli*. Luteolin derivatives contained in fermentation filtrate of *Passiflora edulis* could inhibit in vitro ESBL of *E. coli*. This study aims to assess the in silico activity of luteolin derivatives against DNA gyrase and as ESBL inhibitors of *E. coli*, then predict their pharmacokinetics and toxicity (ADMET) profiles to evaluate the compounds as drug candidates. **Methods:** thirteen luteolin derivatives were docked into DNA gyrase (PDB ID: 1KZN) and ESBL CTX-M-15 of *E. coli* (PDB ID: 4HBU) using AutodockVina. ADMET profiles were characterized by pkCSM online. **Result:** almost all luteolin derivatives showed lower binding affinity than ciprofloxacin (average affinity energy= -7.60 kcal/mol) on DNA gyrase except for luteolin tetramethyl ether. All luteolin derivatives showed lower binding affinity than clavulanic acid (average affinity energy= -6.27 kcal/mol) on ESBL CTX-M-15. In general, luteolin derivatives couldn't comply the requirements of absorption. Luteolin glycoside derivatives which have higher activity showed lower intestinal absorption and indicated AMES toxicity. **Conclusion:** luteolin derivatives possessed higher in silico activity against DNA gyrase and ESBL of *E. coli* than their reference compounds. Their binding affinity decreased when all of the aromatic hydroxyl had been substituted by methyl groups. The compound may be utilized by routes other than oral administration.

Keywords: Luteolin derivatives, *Escherichia coli*, DNA Gyrase, ESBL CTX-M-15, ADMET

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.....	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Tinjauan tentang Luteolin	9
2.1.1 Struktur dan Sifat Fisika Kimia Luteolin.....	9
2.1.2 Aktivitas Farmakologi Luteolin	9
2.1.3 Aktivitas Antibakteri Luteolin.....	10
2.1.4 Sumber Luteolin	10
2.1.5 Ekstraksi Luteolin.....	10
2.2 Tinjauan Markisa (<i>Passiflora edulis</i>).....	11
2.2.1 Taksonomi Markisa (<i>Passiflora edulis</i>).....	11
2.2.2 Aktivitas Farmakologis Markisa (<i>Passiflora edulis</i>).....	11

2.2.3 Kandungan Markisa (<i>Passiflora edulis</i>)	12
2.2.4 Aktivitas antibakteri Markisa (<i>Passiflora edulis</i>).....	12
2.3 Tinjauan tentang Penyakit Infeksi	12
2.4 Tinjauan tentang <i>Escherichia coli</i>	13
2.4.1 Pengertian <i>Escherichia coli</i>	13
2.4.2 Faktor Virulensi.....	13
2.4.3 Tipe dari <i>Escherichia coli</i> Patogen.....	14
2.4.4 Mekanisme Resistensi <i>Escherichia coli</i>	15
2.4.5 Pengendalian infeksi <i>Escherichia coli</i>	17
2.5 Tinjauan tentang <i>Extended Spectrum β-lactamase</i> (ESBL)	17
2.5.1 Pengertian <i>Extended Spectrum β-lactamase</i> (ESBL)	17
2.5.2 Jenis <i>Extended Spectrum β-lactamase</i> (ESBL).....	17
2.5.3 Bakteri Penghasil ESBL	19
2.5.4 Mekanisme Inaktivasi	19
2.6 Tinjauan tentang Antibakteri	20
2.6.1 Pengertian Antibakteri	20
2.6.2 Penggolongan Antibakteri.....	20
(1) Penghambat sintesis dinding sel.....	22
(2) Penghambat fungsi membran.....	22
(3) Penghambat sintesis protein.....	23
(4) Penghambat sintesis asam nukleat.....	23
a) DNA Girase	24
1. Siprofloksasin.....	25
2.7 Tinjauan tentang Penghambat ESBL	26
2.7.1 Asam Klavulanat sebagai Penghambat ESBL	27
2.8 Tinjauan Uji In Silico.....	28
2.9 Tinjauan tentang <i>Docking Molekul</i>	28
2.10 Tinjauan tentang ADMET	30

2.10.1	Parameter Absorpsi	31
2.10.2	Parameter Distribusi	32
2.10.3	Parameter Metabolisme	32
2.10.4	Parameter Ekskresi.....	33
2.10.5	Parameter Toksisitas	33
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		34
3.1	Uraian Kerangka Konseptual	34
3.2	Skema Kerangka Konseptual	37
3.3	Hipotesis.....	38
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....		39
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	39
4.2	Bahan dan Alat	39
4.2.1	Bahan Penelitian.....	39
4.2.2	Alat Penelitian	41
4.3	Variabel Penelitian.....	41
4.3.1	<i>Docking molekul</i>	41
4.3.2	Prediksi ADMET	41
4.4	Definisi Operasional	42
4.5	Kerangka Operasional.....	42
4.6	Prosedur Kerja	43
4.6.1	Pembuatan Struktur Senyawa Uji dan Penentuan Sifat Fisikokimia.....	43
4.6.2	Preparasi Reseptor	43
4.6.3	Preparasi Ligan standar	44
4.6.4	Validasi Metode <i>Docking</i>	44
4.6.5	Penyiapan Ligan Uji	45
4.6.6	<i>Docking Molekul</i>	45
4.6.7	Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	46

4.6.8 Prediksi ADMET	46
4.7 Analisis Data	47
4.7.1 Analisis Perhitungan Sifat Fisikokimia	47
4.7.2 Penyiapan Ligan dan Reseptor	47
4.7.3 Analisis Hasil Uji Validitas Metode <i>Docking</i>	47
4.7.4 Analisis Hasil <i>Docking</i>	47
4.7.5 Analisis Hasil Prediksi profil ADMET	48
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	49
5.1 Hasil Penelitian.....	49
5.1.1 Hasil Struktur Dua Dimensi dan Tiga Dimesi serta Penyiapan Ligan	49
5.1.2 Hasil Penentuan Sifat Fisikokimia	52
5.1.3 Hasil Uji Validitas Metode <i>Docking</i>	54
a. <i>Redocking</i> Ligan Standar terhadap Enzim DNA Girase (Kode PDB: 1KZN).54	
b. <i>Redocking</i> Ligan Standar terhadap ESBL CTX-M-15 (Kode PDB: 4HBU)....	55
5.1.4 Hasil <i>Docking</i> Ligan Uji dengan Reseptor	56
a. <i>Docking</i> pada DNA Girase.....	56
b. <i>Docking</i> pada ESBL CTX-M-15	60
5.1.5 Hasil Prediksi Sifat ADMET.....	63
5.2 Pembahasan	68
5.2.1 Sifat Fisikokimia	68
5.2.2 <i>Docking</i> turunan luteolin.....	72
a. <i>Docking</i> pada DNA Girase.....	72
b. <i>Docking</i> pada ESBL CTX-M-15	74
5.2.3 Profil sifat ADMET	75
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
6.1 Kesimpulan.....	81
6.2 Saran.....	81

DAFTAR PUSTAKA.....	82
LAMPIRAN.....	88

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
II.1	Jenis patogen <i>E.coli</i>	14
II.2	Mekanisme resistensi <i>E. coli</i>	16
II.3	Taksonomi β -laktamase sesuai dengan skema molekul Amber	18
II.4	Modifikasi Bush –Jacoby Medeiros klasifikasi β -Laktamase	19
II.5	Klasifikasi aktivitas antibakteri bakteriostatik dan bakteriosid	21
IV.1	Struktur senyawa uji turunan luteolin yang memiliki aktivitas <i>in vitro</i>	39
IV.2	Struktur senyawa uji turunan luteolin yang terdapat dalam buah markisa (<i>Passiflora edulis</i>)	40
IV.3	Struktur senyawa uji turunan luteolin dengan variasi substitusi gugus metil pada OH luteolin	40
V.1	Bentuk struktur dua dimensi, tiga dimensi, dan hasil penyiapan ligan	49
V. 2	Hasil penentuan sifat fisikokimia dari senyawa uji	53
V.3	Nilai RMSD hasil redocking ligan standar dengan enzim DNA girase (kode PDB: 1KZN)	55
V.4	Nilai RMSD hasil <i>redocking</i> ligan standar dengan ESBL CTX-M-15 (kode PDB: 4HBU)	56
V.5	Hasil <i>docking</i> senyawa turunan luteolin terhadap DNA girase	59
V.6	Hasil <i>docking</i> ligan terhadap ESBL CTX-M-15	63
V.7	Hasil prediksi sifat absorpsi turunan luteolin	64
V.8	Hasil prediksi sifat distribusi turunan luteolin	65
V.9	Hasil prediksi sifat metabolisme turunan luteolin	66

V.10	Hasil prediksi sifat ekskresi turunan luteolin	67
V.11	Hasil prediksi sifat toksisitas turunan luteolin	68
V.12	Klasifikasi kelarutan senyawa berdasarkan nilai LogS	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1.1	Struktur Senyawa Luteolin dan Siprofloksasin	5
2.1	Struktur luteolin	9
2.2	Tanaman Markisa (<i>Passiflora edulis</i>)	11
2.3	Mekanisme inaktivasi sefalosporin melalui hidrolisis Cincin β -laktam oleh ESBL.	20
2.4	Struktur kristal DNA girase domain <i>E. coli</i> 24kDa dengan klorobiosin (CBN).	25
2.5	Struktur siprofloksasin	26
2.6	Struktur kristal CTX-M-15 <i>Extended Spectrum β-Lactamase</i> (ESBL) yang kompleks dengan avibaktam (NXL 104).	27
2.7	Struktur asam klavulanat	27
2.8	Jalur interaksi asam klavulanat dengan β -laktamase	28
5.1	Konformasi ligan standar klorobiosin sebelum (merah tua) dan sesudah redocking (replikasi ke-1: hijau, replikasi ke-2: biru, dan replikasi ke-3: kuning) pada DNA Girase (kode PDB:1KZN) tampak berhimpit.	54
5.2	Konformasi ligan standar (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-formyl-5-[(sulfooxy)amino]piperidine-2-carboxamide (NXL104) sebelum (merah tua) dan sesudah <i>redocking</i> (replikasi ke-1: hijau, replikasi ke-2: biru, dan replikasi ke-3: kuning) pada DNA girase (kode PDB:1KZN) tampak berhimpit	55
5.3	Konformasi ligan yang berada di tempat aktif pengikatan DNA girase (kode PDB: 1KZN).	57

5.4	Interaksi klorobiosin (ligan standar) dengan asam amino pada DNA girase dalam 3D (A) dan 2D (B)	57
5.5	Interaksi luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida dengan asam amino DNA girase dalam 3D (A) dan 2D (B)	58
5.6	Interaksi siprofloksasin dengan asam amino DNA girase dalam 3D (A) dan 2D (B)	58
5.7	Konformasi ligan yang berada di tempat aktif pengikatan ESBL CTX-M-15 (kode PDB: 4HBU).	60
5.8	Interaksi (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-formyl-5-[(sulfooxy)amino]piperidine-2-carboxamide (NXL104) (ligan standar) dengan asam amino ESBL CTX-M-15 dalam 3D (A) dan 2D (B)	61
5.9	Interaksi luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida dengan asam amino ESBL CTX-M-15 dalam 3D (A) dan 2D (B)	61
5.10	Interaksi asam klavulanat dengan asam amino ESBL CTX-M-15 dalam 3D (A) dan 2D (B)	62
5.11	Diagram hukum lima Lipinski	69
5.12	Perbandingan jumlah gugus HBA dan HBD luteolin (A), luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida (B), dan luteolin tetrametil eter (C)	70
5.13	Perbandingan jumlah ikatan H dan van der Waals antara (A) klorobiosin (ligan asal) dengan (B) luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida (ligan uji dengan afinitas tertinggi), (C) siprofloksasin (ligan pembanding) terhadap DNA girase	73

5.14	Perbandingan interaksi antara (A) NXL104 (ligan standar) dengan (B) luteolin-8-C- β -digitoksopiranosil-4'-O- β -D-glukopiranosida (ligan uji), (C) siprofloksasin terhadap ESBL CTX-M-15	74
5.15	Perbandingan ikatan hidrogen antara (A) luteolin-8-C-glukosida dengan (B) luteolin 86-C-glukosida	75
5.16	Diagram parameter sifat absorpsi turunan luteolin	76
5.17	Diagram parameter sifat distribusi turunan luteolin	77
5.18	Diagram parameter sifat ekskresi turunan luteolin	78
5.19	Diagram parameter sifat toksisitas LD ₅₀ turunan luteolin	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Penyiapan reseptor DNA girase (kode PDB: 1KZN)	89
2 Bentuk interaksi dari hasil docking ligan dengan DNA girase (kode PDB: 1KZN) dalam dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D)	90
3 Nilai energi afinitas dari hasil tiap replikasi docking ligan terhadap DNA girase (kode PDB: 1KZN)	94
4 Hasil uji statistik dari energi bebas kompleks ligan dengan DNA girase (kode PDB: 1KZN)	95
5 Penyiapan reseptor ESBL CTX-M-15(kode PDB: 4HBU)	109
6 Bentuk interaksi dari hasil <i>docking</i> ligan dengan ESBL CTX-M-15 (kode PDB: 4HBU) dalam dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D)	110
7 Nilai energi afinitas dari hasil tiap replikasi docking ligan terhadap ESBL CTX-M-15 (kode PDB: 4HBU)	114
8 Hasil uji statistik dari energi bebas kompleks ligan dengan ESBL CTX-M-15 (kode PDB: 4HBU)	118
9 Struktur SMILES senyawa uji	138
10 Perhitungan LD ₅₀ (tikus) dari senyawa uji luteolin dan tiga belas turunannya	139

DAFTAR SINGKATAN

ADMET	= Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas
BBB	= <i>Blood brain barrier</i>
CTX-M	= <i>Cefotaxime variant</i>
CYP	= <i>Cytochrome</i>
DLG	= <i>Docking log</i>
DPF	= <i>Docking parameter file</i>
GPF	= Grid parameter file
HBA	= <i>Hydrogen bond acceptors</i>
HBD	= <i>Hydrogen bond donors</i>
LD ₅₀	= <i>Lethal dose, 50%</i>
OCT2	= <i>Organic cation transporter 2</i>
OXA	= <i>Oxacillinase</i>
PDB	= <i>Protein data bank</i>
SHV	= <i>Sulphydryl variant</i>
SMILES	= <i>Simplified Molecular-Input Line-Entry System</i>
SPSS	= <i>Statistical package for the social sciences</i>
TEM	= <i>Temorina E-coli variant</i>
VDss	= Volume distribusi <i>steady state</i>
2D	= Dua dimensi
3D	= Tiga dimensi