



**POTENSI ANTI BAKTERI SENYAWA AKTIF ALGA HIJAU
(*Cladophora sp.*) DALAM MENGHAMBAT *Penicillin Binding
Protein Staphylococcus aureus* Pendekatan Moleckular Docking**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Riza Ma'rufin

21601101035

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2022



**POTENSI ANTI BAKTERI SENYAWA AKTIF ALGA HIJAU
(*Cladophora sp.*) DALAM MENGHAMBAT *Penicillin Binding
Protein Staphylococcus aureus* Pendekatan Moleckular Docking**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

RIZA MA'RUFIN

21601101035

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2022



**POTENSI ANTI BAKTERI SENYAWA AKTIF ALGA HIJAU
(*Cladophora sp.*) DALAM MENGHAMBAT *Penicillin Binding Protein*
Staphylococcus aureus Pendekatan Molekular Docking**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Riza Ma'rufin

21601101035

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2022

RINGKASAN

Riza Ma'rufin. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 2022. STUDI INSILICO POTENSI ANTIBAKTERI SENYAWA AKTIF ALGA HIJAU (*Cladophora Sp.*) DALAM MENGHAMBAT *Penicillin Binding Protein 2* dan *2a Staphylococcus aureus*. Pembimbing 1: Yoni Rina Bintari. Pembimbing 2: Rio Risandiasyah

Pendahuluan: Resistensi antibiotik terhadap *S. aureus* meningkat akibat mutasi *Penicillin Binding Protein* (PBP) 2 menjadi *Penicillin Binding Protein* (PBP) 2a. Sehingga dilakukan pencarian antibiotik baru. *Cladophora sp.* mengandung senyawa antibakteri, tapi belum diketahui mekanisme dan potensinya. Penelitian ini memprediksi potensi senyawa aktif *Cladophora sp.* terhadap PBP2 dan PBP2a serta prediksi farmakokinetik dan fisikokimia.

Metode: Penambatan senyawa aktif *Cladophora sp.* terhadap protein target menggunakan *docking server*. Profil fisikokimia dan farmakokinetik melalui web pkCSM. Analisa data dilakukan secara deskriptif analitik.

Hasil: Penambatan kontrol dengan PBP2 memiliki *binding affinity* -5.03 kcal/mol. *Myrtenal*, *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal* berpotensi lebih baik dibanding kontrol, nilainya -6.04 kcal/mol, -5.96 kcal/mol, -5.08 kcal/mol. *Myrtenal* memiliki kesamaan titik seperti kontrol di PRO103, LEU219, *Myristic acid* LEU221, *Deca-2,4-dienal* SER105 LEU221. Penambatan kontrol PBP2a memiliki *binding affinity* -5.16 kcal/mol. *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal*, *2-methylphenol* berpotensi lebih baik dibanding kontrol, nilainya -7.28 kcal/mol, -6.66 kcal/mol, -5.32 kcal/mol. *Myristic acid* dan *2-methylphenol* memiliki kesamaan titik seperti kontrol di ikatan ASN57. Senyawa aktif *Cladophora sp.* yang memenuhi kriteria fisikokimia dan farmakokinetik adalah *Myrtenal*, *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal*, *Deca-2,4-dienal*, *2-methylphenol*. Senyawa *Cladophora sp.* memiliki profil farmakokinetik yang berpotensi kandidat antibakteri.

Kesimpulan: Senyawa penghambat PBP2 adalah *Myrtenal*, *Myristic acid* Senyawa penghambat PBP2a adalah *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal*, *2-methylphenol*. Semua enyawa memenuhi *Lipinski* dan ADMET.

Kata Kunci : *Cladophora sp.*, *Amoxicillin Clavulanate*, *PBP2a*.

SUMMARY

Riza Ma'rufin. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 2022. INSILICO STUDY OF ANTIBACTERIAL POTENTIAL ACTIVE COMPOUNDS OF GREEN ALGAE (*Cladophora sp.*) IN INHIBITING *Penicillin Binding Proteins 2* and *2a Staphylococcus aureus*. Supervisor 1: Yoni Rina Bintari. Advisor 2: Rio Risandiasyah

Introduction: Antibiotic resistance to *S. aureus* increased due to mutation of Penicillin Binding Protein (PBP) 2 to Penicillin Binding Protein (PBP) 2a. So the search for new antibiotics was carried out. *Cladophora sp.* contain antibacterial compounds, but the mechanism and potency are not yet known. This study predicts the potency of the active compound *Cladophora sp.* against PBP2 and PBP2a as well as pharmacokinetic and physicochemical predictions.

Methods: The mooring of the active compound *Cladophora sp.* against the target protein using a docking server. Physicochemical and pharmacokinetic profiles via pkCSM web. Data analysis was carried out by analytical descriptive.

Results: Control anchorage with PBP2 had a binding affinity of -5.03 kcal/mol. *Myrtenal*, *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal* had better potency than control, the values were -6.04 kcal/mol, -5.96 kcal/mol, -5.08 kcal/mol. *Myrtenal* had similar points as controls in PRO103, LEU219, *Myristic acid* LEU221, *Deca-2,4-dienal* SER105 LEU221. The PBP2a control tether has a binding affinity of -5.16 kcal/mol. *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal*, *2-methylphenol* had better potency than control, the values were -7.28 kcal/mol, -6.66 kcal/mol, -5.32 kcal/mol. *Myristic acid* and *2-methylphenol* have similar points as control in the ASN57 bond. The active compound *Cladophora sp.* which meet the physicochemical and pharmacokinetic criteria are *Myrtenal*, *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal*, *Deca-2,4-dienal*, *2-methylphenol*. Compounds of *Cladophora sp.* has a pharmacokinetic profile that is a potential antibacterial candidate.

Conclusion: PBP2 inhibitor compounds are *Myrtenal*, *Myristic acid* PBP2a inhibitor compounds are *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal*, *2-methylphenol*. All compounds meet Lipinski and ADMET.

Keywords: *Cladophora sp.*, *Amoxicillin Clavulanate*, *PBP2a*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi bakteri merupakan masalah yang dapat dialami oleh negara berkembang maupun negara maju. Salah satu penyebabnya adalah bakteri *Staphylococcus aureus* (Novard *et al.*, 2015). Kejadian infeksi ini tidak hanya semakin menyebar penularannya, namun juga terjadi peningkatan kejadian resistensi antibiotik di masyarakat (Prasetyaningsih *et al.*, 2017). Data hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. Moewardi Surakarta menunjukkan resistensi *S. aureus* sebesar 93,75% terhadap antibiotik *Amoxicillin* dari hasil spesimen pus (Chudlori, 2013).

Amoxicillin Clavulanate merupakan antibiotik yang digunakan untuk melawan infeksi bakteri *S. aureus*. Obat ini merupakan kombinasi dua obat yang berbeda yaitu *Amoxicillin* dan Asam Klavulanat (Evans *et al.*, 2021). Untuk dapat bekerja, *Amoxicillin Clavulanate* akan berikatan pada suatu reseptor yang dinamakan *Penicillin Binding Protein* (PBP) terutama PBP2 (González *et al.*, 2017). Protein ini merupakan enzim yang berfungsi sebagai proses *Cross-Link peptidoglikan* untuk membentuk dinding sel atau menjaga kestabilannya. Penghambatan pada PBP mengakibatkan dinding sel rusak dan dapat membunuh bakteri (Tania *et al.*, 2014). *Penicillin Binding Protein* memiliki beberapa jenis diantaranya PBP 1, PBP 2, PBP 3, dan PBP 4. (Fishovitz *et al.*, 2014).

Resistensi bakteri *S. aureus* disebabkan oleh *Penicillin Binding Protein 2a* (Tang *et al.*, 2014). Protein PBP2a muncul akibat adanya gen *mecA* yang membuat PBP2 bermutasi sehingga mengakibatkan penurunan afinitas antibiotik terhadap

bakteri *Staphylococcus aureus*, kondisi ini dikenal dengan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA sifatnya lebih berbahaya dibandingkan *S. aureus* yang masih sensitif terhadap antibiotik karena mengakibatkan jumlah kematian lebih tinggi (Hammond *et al*, 2016).

Kasus resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik mendorong eksplorasi agen antibakteri baru yang berasal dari alam. Salah satu sumber bahan alam yang belum tereksplorasi adalah mackroalga yang terdapat di Indonesia, *Cladophora sp.* merupakan sejenis makroalga yang dapat ditemukan di sungai dan pinggiran danau. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak *Cladophora sp.* dengan metode Dekokta ditemukan senyawa aktif seperti *Flavonoid*, yang terbukti memiliki efek anti bakteri terhadap *S. aureus* (Santoso *et al.*, 2019). Hasil ekstraksi *Cladophora sp* menggunakan ethanol 70% juga menunjukkan efek antibakteri, dengan kekuatan antibakteri sedang (Sahal, 2017). Flavonoid diketahui dapat bekerja sebagai antibakteri ini bekerja dengan menghambat fungsi dinding sel sehingga terjadi kerusakan sehingga menyebabkan sel menjadi lisis (Xie *et al.*, 2014). Namun masih belum diketahui bagaimana tingkat efektifitas zat aktif yang dimiliki *Cladophora sp.* sebagai anti bakteri belum diketahui (Michalak *et al.*, 2020).

Penelitian ini dilakukan untuk memprediksi mekanisme struktur senyawa aktif *Cladophora sp* terhadap PBP2 dan PBP2a *Staphylococcus aureus*. Prediksi dilakukan menggunakan pendekatan secara *In Silico* dengan metode *Molecular docking*. *Molecular docking* merupakan penelitian yang menggunakan komputer untuk melakukan simulasi dan kalkulasi penambatan senyawa aktif *Cladophora sp.* dengan protein target PBP2 dan PBP2a *Staphylococcus aureus* untuk mengetahui potensi

hambat dari senyawa aktif yang diuji. (Pratama, 2017). Selain itu penelitian ini bertujuan memprediksi fisikokimia dan profil farmakokinetik melalui website pkCSM untuk mengetahui senyawa aktif *Cladophora sp.* memiliki potensi sebagai obat dengan syarat mengikuti ketentuan *Lipinski Rule of Five*. Kemudian dilakukan prediksi farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADMET) untuk melihat tingkat keefektifan dan keamanan senyawa aktif *Cladophora sp.* sebagai obat (Pires *et al.*, 2015).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hasil prediksi fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*), farmakokinetik (ADMET), dan toksisitas senyawa aktif *Cladophora sp.*?
2. Bagaimana afinitas senyawa aktif *Cladophora sp.* Terhadap protein pbp2 dengan studi *In Silico*?
3. Bagaimana afinitas senyawa aktif *Cladophora sp.* Terhadap protein pbp2a dengan studi *In Silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hasil prediksi fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*), farmakokinetik (ADMET), dan toksisitas senyawa aktif *Cladophora sp.*?
2. Mengetahui afinitas senyawa aktif *Cladophora sp.* Terhadap protein pbp2 dengan studi *In Silico*?
3. Mengetahui afinitas senyawa aktif *Cladophora sp.* Terhadap protein pbp2a dengan studi *In Silico*?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Menjadi landasan teori untuk penelitian lanjutan efek senyawa aktif *Cladophora sp.* sebagai antibakteri secara *In Vivo* dan *In Vitro*
2. Menjadi landasan pengembangan senyawa aktif *Cladophora sp.* sebagai obat yang aman dan efektif sebagai antibakteri



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Tiga senyawa yang dapat menghambat PBP2 dan PBP2a adalah Myrtenal, Myristic acid.
2. Senyawa yang memenuhi kriteria *Lipinski* dan ADMET adalah *Myristic acid*, *Deca-2,4-dienal*, *2-methylphenol*, *Benzyl alcohol*, *Myrtenal Butane-2,3-diol*

7.2 Saran

Untuk mendukung kesimpulan dari penelitian ini diperlukan penelitian lanjutan dengan

1. Diperlukan pengujian lanjutan secara *in vitro* menggunakan senyawa aktif murni untuk membuktikan apakah senyawa aktif memiliki potensi untuk menjadi antibakteri.
2. Diperlukan pengujian lanjutan secara *in vitro* menggunakan obat kombinasi *Amoxicillin* dengan senyawa aktif *Myristic acid* apakah berpotensi untuk menjadi *antibiotic resistance reversal*.
3. Dilakukan validasi menggunakan software sejenis *AutoDock Vina*

DAFTAR PUSTAKA

- Adriani, A. (2018) “Prediksi Senyawa Bioaktif Dari Tanaman Sanrego (*Lunasia Amara Blanco*) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (Cox-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking,” *Jurnal Ilmiah Pena: Sains dan Ilmu Pendidikan*, 10(1), pp. 6–11. Available at: <https://ojs.stkippi.ac.id/index.php/jip/article/view/128/109>
- Ali, T., Basit, A., Karim, A.M., Lee, J.H., Jeon, J.H., Rehman, S.U., Lee, S.H. (2021) ‘Mutation-based antibiotic resistance mechanism in methicillin-resistant staphylococcus aureus clinical isolates’, *Pharmaceuticals*, 14(5), pp. 1–11. doi: 10.3390/ph14050420.
- Andiarna, F., Hidayati, I. and Agustina, E. (2020) “Pendidikan kesehatan tentang penggunaan antibiotik secara tepat dan efektif sebagai upaya mengatasi resistensi obat,” *Journal of Community Engagement and Empowerment*, 2(1), pp. 15–22. Available at: <http://repository.uinsby.ac.id/id/eprint/1867/> (Accessed: July 26, 2022).
- Anthonymuthu, Selvaraj & Valliammai, Alaguvel & Sivasankar, Chandran & Suba, Manokaran & Sakthivel, Ganeshkumar & Pandian, Shunmugiah & Pandian, Karutha. (2020). Antibiofilm and antivirulence efficacy of myrtenol enhances the antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Scientific Reports*. 10. 10.1038/s41598-020-79128-x.

- Ashour, M. L., Youssef, F. S., Gad, H. A., & Wink, M. (2017). Inhibition of Cytochrome P450 (CYP3A4) Activity by Extracts from 57 Plants Used in Traditional Chinese Medicine (TCM). *Pharmacognosy magazine*, 13(50), 300–308. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.204561>
- Atpadikar, P. P. (2022) “Preparation, characterization and stability study of oral reconstitutable suspension of amoxicillin and potassium clavulanate,” *International journal of research in pharmaceutical sciences*, 13(2). doi: 10.26452/ijrps.v13i2.452.
- Calhoun, C., Wermuth, H. R. and Hall, G. A. (2022) “Antibiotics,” in *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Chancey, S. T., Zähler, D. and Stephens, D. S. (2012) “Acquired inducible antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria,” *Future microbiology*, 7(8), pp. 959–978. doi: 10.2217/fmb.12.63.
- Chudlori, B; Kuswandi M; Indrayudha, P. (2013) “Pola Kuman dan RESISTENSINYA Terhadap Antibiotika dari Spesimen Pus di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2012”, *Machine Vision and Applications*, p. 15. doi: 10.1007/BF01212716.
- Coutsias, Evangelos & Wester, Michael. (2019). RMSD and Symmetry. *Journal of Computational Chemistry*. 40. 10.1002/jcc.25802.
- Damayanti, D. S., Utomo, D. H. and Kusuma, C. (2016) “Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus

treatment through computational study,” *In silico pharmacology*, 5(1), p. 3. doi: 10.1007/s40203-017-0023-3.

Das, Mamali & S., Prakash & Nayak, Chirasmitta & Thangavel, Nandhini & Singh, Sanjeev & MANISANKAR, PARAMASIVAM & Kasi, Pandima Devi. (2018). Dihydroactinidiolide, a natural product against A β 25-35 induced toxicity in Neuro2A cells: Synthesis, in silico and in vitro studies. *Bioorganic Chemistry*. 81. 10.1016/j.bioorg.2018.08.037.

Del Giudice, P. (2020) “Skin Infections Caused by *Staphylococcus aureus*,” *Acta dermato-venereologica*, 100(9), p. adv00110. doi: 10.2340/00015555-3466.

Eric Nee-Armah Hammond, Duster M, Musuuza JS, Safdar N. Effect of United States buckwheat honey on antibiotic-resistant hospital acquired pathogens. *PAMJ*. 2016;25(212):1-9.

Ferreira, L.G., Dos-Santos, R.N., Oliva, G, and Andricopulo, A.D, (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, (20): 13384-13421.

Ferrer-González, E., Kaul, M., Parhi, A. K., LaVoie, E. J., & Pilch, D. S. (2017). β -Lactam Antibiotics with a High Affinity for PBP2 Act Synergistically with the FtsZ-Targeting Agent TXA707 against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(9), e00863-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00863-17>

Fukutani, Tomonori & Miyazawa, Kohei & Iwata, Satoru & Satoh, Hiroko. (2020). G-RMSD: Root Mean Square Deviation Based Method for Three-Dimensional Molecular Similarity Determination. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 94. 10.1246/bcsj.20200258.

Guiry, M.D. 2015, *Cladophora* Kützing, 1843, nom. Cons. Available from ; http://Algaebase.org/search/genus/detail?genus_id=D21514053c2a78be7&sk=0 [15 Agustus 2021].

Hanakawa, Y., Schechter, N. M., Lin, C., Garza, L., Li, H., Yamaguchi, T., Fudaba, Y., Nishifuji, K., Sugai, M., Amagai, M., and Stanley, J. R. (2002). Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 110(1), 53–60.

Herlina N, Fifi A, Aditia DC, Poppy DH, Qurotunnada dan Baharuddin T. (2015) Isolasi dan identifikasi *Staphylococcus aureus* dari susu mastitis subklinis di Tasikmalaya, Jawa Barat. *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon*. 1(3): 413-417

Holderman, M. V., De Queljoe, E. and Rondonuwu, S. B. (2017) “Identifikasi Bakteri Pada Pegangan Eskalator di Salah Satu Pusat Perbelanjaan di Kota Manado,” *Jurnal Ilmiah Sains*, 17(1), p. 13. doi: 10.35799/jis.17.1.2017.14901.

Humaida, R. (2014) “Strategy to handle resistance of antibiotics,” *Jurnal Majority*, 3(7). Available at: <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/487> (Accessed: July 26, 2022).

Indrayudha, P. (2012) “Pola Kuman Dan Resistensinya Terhadap Antibiotika Dari Spesimen Pus di RSUD Dr. Moewardi tahun 2012,” *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 13(2), pp. 70–76. doi: 10.23917/pharmacon.v13i2.13.

ITIS Report. *Staphylococcus aureus* Available from:
https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=369#null (15 Agustus 2021)

Jennifer Fishovitz, Juan A. Hermoso, Mayland Chang, and S. M. (2014) ‘Penicillin-Binding Protein 2a of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*’, *Penicillin-Binding Protein 2a of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1002/iub.1289.Penicillin-Binding.

Johannessen, S. I. and Landmark, C. J. (2010) “Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications,” *Current neuropharmacology*, 8(3), pp. 254–267. doi: 10.2174/157015910792246254

Kesuma, D., Siswandono, Purwanto, T. B., Hardjono, S.(2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N’- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. Surabaya. Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Khanna, N. R., & Gerriets, V. (2021). Beta Lactamase Inhibitors. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Łeski, T. A. and Tomasz, A. (2005) “Role of penicillin-binding protein 2 (PBP2) in the antibiotic susceptibility and cell wall cross-linking of *Staphylococcus aureus*:

evidence for the cooperative functioning of PBP2, PBP4, and PBP2A,” *Journal of bacteriology*, 187(5), pp. 1815–1824. doi: 10.1128/JB.187.5.1815-1824.2005.

Li, Y., Sun, D., Palmisano, M., & Zhou, S. (2016). Slow drug delivery decreased total body clearance and altered bioavailability of immediate- and controlled-release oxycodone formulations. *Pharmacology research & perspectives*, 4(1), e00210. <https://doi.org/10.1002/prp2.210>

Lin, L. and Wong, H. (2017) “Predicting oral drug absorption: Mini review on physiologically-based pharmacokinetic models,” *Pharmaceutics*, 9(4). doi: 10.3390/pharmaceutics9040041.

Lipinski, C. A. (2004) “Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution,” *Drug discovery today. Technologies*, 1(4), pp. 337–341. doi: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007.

Liu, J., Fang, L. and Liu, C. (2020) “Investigating the influences of intermolecular interactions on viscoelastic performance of pressure-sensitive adhesive by FT-IR spectroscopy and molecular modeling,” *Drug development and industrial pharmacy*, 46(6), pp. 1005–1014. doi: 10.1080/03639045.2020.1764026.

McConkey, B. J., Sobolev, V., and Edelman, M. (2002). The performance of current methods in ligand–protein docking. *Current Science*, 83(7), 845–856. <http://www.jstor.org/stable/24107087>

- Meng, X.-Y., Zhang H. X., Mezei, M., Cui, M. (2011) “Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery,” *Current computer-aided drug design*, 7(2), pp. 146–157. doi: 10.2174/157340911795677602.
- Michalak, I. and Messyas, B. (2021) “Concise review of Cladophora spp.: macroalgae of commercial interest,” *Journal of applied phycology*, 33(1), pp. 133–166. doi: 10.1007/s10811-020-02211-3.
- Myslinski, J. M. *et al.* (2011) “Protein-ligand interactions: thermodynamic effects associated with increasing nonpolar surface area,” *Journal of the American Chemical Society*, 133(46), pp. 18518–18521. doi: 10.1021/ja2068752.
- Novard, M. F. A., Suharti, N. and Rasyid, R. (2019) “Gambaran Bakteri Penyebab Infeksi Pada Anak Berdasarkan Jenis Spesimen dan Pola Resistensinya di Laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2014-2016,” *Jurnal kesehatan Andalas*, 8(2S), p. 26. doi: 10.25077/jka.v8i2s.955.
- Nursamsiar, N., Toding, A. T. and Awaluddin, A. (2016) “Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas,” *Pharmacy*, 13(1), pp. 92–100. doi: 10.30595/pji.v13i1.891.
- Oktarina, E. (2017) “Alga : Potensinya pada Kosmetik dan Biomekanismenya,” *Majalah TEGI*, 9(2). Available at: <http://litbang.kemenperin.go.id/tegi/article/view/3589/2921> (Accessed: July 26, 2022).

- Otto, M. (2014) “Staphylococcus aureus toxins,” *Current opinion in microbiology*, 17, pp. 32–37. doi: 10.1016/j.mib.2013.11.004.
- Patil, R., Shrikanth, R. K., Reddy, M. K., Naik, G. R. (2018) ‘Drug Interface Residues of Penicillin Binding Protein 2a: an Insilico Structural Analysis and Docking Studies for’, 4(594), pp. 594–616. doi: 10.26479/2018.0404.53
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L. and Ascher, D. B. (2015) “PkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures,” *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), pp. 4066–4072. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- Prasetyaningsih, Y., Kurniati, E. and Setiarini, D. (2017) “Pengaruh Eksrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus pyogenes* Secara In Vitro,” *Journal of Health*, 4(1), p. 10. doi: 10.30590/vol4-no1-p10-15.
- PU, Zhong-hui & ZHANG, Yu-qun & YIN, Zhong-qiong & XU, Jiao & JIA, Ren-yong & LU, Yang & YANG, Fan. (2010) “Antibacterial activity of 9-octadecanoic acid-hexadecanoic acid-tetrahydrofuran-3,4-diyl ester from neem oil,” *Agricultural sciences in China*, 9(8), pp. 1236–1240. doi: 10.1016/s1671-2927(09)60212-1.
- Puspitasari, R. T. (2016) “Studi In Silico Dekokta Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Angiotensin Converting Enzyme.” Available at :

<https://www.semanticscholar.org/paper/130335d452073472e2a6354959da511e74721c4a> (Accessed: July 26, 2022).

Rahmi Y, Darmawi, Mahdi A, Faisal J, Fakhurrazi, and Yudha F. (2015) Identification of *Staphylococcus aureus* in preputium and vagina of horses (*Equus caballus*). *Journal Medika Veterinaria*. 9(2): 15-158

Ramsay, R. R. and Tipton, K. F. (2017) "Assessment of enzyme inhibition: A review with examples from the development of monoamine oxidase and cholinesterase inhibitory drugs," *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(7). doi: 10.3390/molecules22071192.

Rani, N., Kumar, C., Arunachalam, A. (2018) "Rutin as a potential inhibitor to target peptidoglycan pathway of *Staphylococcus aureus* cell wall synthesis," *Clinical microbiology and infectious diseases*, 3(3). doi: 10.15761/cm.1000142.

Rarey, M., Kramer, B. and Lengauer, T. (1999) "Docking of hydrophobic ligands with interaction-based matching algorithms," *Bioinformatics (Oxford, England)*, 15(3), pp. 243–250. doi: 10.1093/bioinformatics/15.3.243.

Rasheed, N. A. and Hussein, N. R. (2021) 'Staphylococcus aureus: An overview of discovery, Characteristics, Epidemiology, Virulence Factors and Antimicrobial Sensitivity', *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 8(3), pp. 1160–1183.

- Razieh Amini (2012) “Isolation and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from students’ coins,” *African journal of biotechnology*, 11(50). doi: 10.5897/ajb11.2435.
- Sahal, M. L. N., Santoso, I., Bintari, Y. R., Zainul. F (2017) *Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol 70% cladophora sp. perairan tamban kabupaten Malang* . Malang: Fakultas Kedokteran Unisma.
- Santoso, I., Bintari, Y. R., Zainul. F. (2019) “Uji Aktivitas Antibakteri Dari Dekokta dan Ekstrak Kloroform Alga *Cladophora sp.* Pada Bakteri Gram Positif Dan Negatif,” *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(1). Available at: <http://riset.unisma.ac.id/index.php/jbm/article/view/2029> (Accessed: July 26, 2022).
- Shahbaz, K. (2017) ‘Cephalosporins: pharmacology and chemistry’, *Pharmaceutical and Biological Evaluations*, 4(6), p. 234. doi: 10.26510/2394-0859.pbe.2017.36.
- Sofyani, C. M., Chaerunnisa, A. Y. and Rusdiana, T. (2018) “REVIEW: Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Untuk Penetapan Kadar Uji Disolusi Terbanding Tablet Amoksisilin,” *Farmaka*, 16(1), pp. 324–330. doi: 10.24198/jf.v16i1.17496.
- Suheri, F. L., Agus, Z. and Fitria, I. (2015) ‘Perbandingan Uji Resistensi Bakteri *Staphylococcus Aureus* Terhadap Obat Antibiotik Ampisilin Dan Tetrasiklin’, *Andalas Dental Journal*, 3(1), pp. 25–33. doi: 10.25077/adj.v3i1.33.

- Tang, S. S., Apisarnthanarak, A. and Hsu, L. Y. (2014) “Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria,” *Advanced drug delivery reviews*, 78, pp. 3–13. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.003.
- Tania J. Lupoli., Matthew D. Lebar., Monica Markovski., Thomas Bernhardt., Daniel Kahne., and Suzanne Walker (2014) “Lipoprotein activators stimulate *Escherichia coli* penicillin-binding proteins by different mechanisms,” *Journal of the American Chemical Society*, 136(1), pp. 52–55. doi: 10.1021/ja410813j.
- Taylor, T. A. and Unakal, C. G. (2022) “*Staphylococcus Aureus*.” Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722898/> (Accessed: July 26, 2022).
- Tong S. Y., Davis J. S, Eichenberger E., Holland TL, Fowler VG Jr. (2015) “*Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management,” *Clinical microbiology reviews*, 28(3), pp. 603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
- Triana, D. (2014). Frekuensi B-Lactamase Hasil *Staphylococcus aureus* Secara Iodometri Di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Tsutsui, I., Miyoshi, T., Suckchai, H., Pinphoo, P., Aue-umneoy, D. & Meeanan, C. (2015) “Ecological and morphological profile of floating spherical *Cladophora socialis* aggregations in central Thailand,” *PloS one*, 10(4), p. e0124997. doi: 10.1371/journal.pone.0124997.



Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., & Ren, L. (2014) “Antibacterial activities of flavonoids: Structure-activity relationship and mechanism,” *Current medicinal chemistry*, 22(1), pp. 132–149. doi: 10.2174/0929867321666140916113443.

Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 26];17(4):507–18, vii. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099014/>

