

**STUDI IN SILICO: POTENSI ANTIADHESI DAN ANTIBIOFILM
SENYAWA AKTIF BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdarifa*) DALAM
MENGHAMBAT PROTEIN TARGET PrgB DAN DisA PADA
BAKTERI *Enterococcus faecalis***

**SKRIPSI
Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh
UNISMA

**DIFA RIZQI AKMALIA
21801101072**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**

**STUDI IN SILICO: POTENSI ANTIADHESI DAN ANTIBIOFILM
SENYAWA AKTIF BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdarifa*) DALAM
MENGHAMBAT PROTEIN TARGET PrgB DAN DisA PADA
BAKTERI *Enterococcus faecalis***

**SKRIPSI
Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**DIFA RIZQI AKMALIA
21801101072**

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

2022

**STUDI IN SILICO: POTENSI ANTIADHESI DAN
ANTIBIOFILM SENYAWA AKTIF BUNGA ROSELA (*Hibiscus
sabdarifa*) DALAM MENGHAMBAT PROTEIN TARGET PrgB
DAN DisA PADA BAKTERI *Enterococcus faecalis***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

DIFA RIZQI AKMALIA
21801101072

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

2022

RINGKASAN

Rizqi, Difa. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 2022. Potensi Senyawa Aktif Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) Sebagai Penghambat Protein Adhesi PrgB dan Protein Biofilm DisA Dari Bakteri *Enterococcus faecalis*. Pembimbing 1: Rio Risandiansyah 2: Reza Hakim.

Pendahuluan: *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri gram positif pada pencernaan manusia. Adhesi dan biofilm merupakan dua proses penting dalam patofisiologi bakteri, diperankan oleh protein adhesi PrgB dan protein biofilm DisA. Bunga Rosela telah terbukti dapat menghambat biofilm dan anti-adhesi pada bakteri Enterobacteriaceae. Namun untuk efek antiadhesi dan antibiofilm pada *Enterococcus faecalis* masih belum diketahui. Pada penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi senyawa aktif rosela untuk menghambat adhesi dan biofilm pada bakteri *Enterococcus faecalis*.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara komputasi menggunakan aplikasi berbasis jaringan “Autodock Vina”. Validasi metode dengan *redocking* dari natural ligan dan perhitungan RMSD. Metode yang digunakan dikatakan valid jika memiliki nilai $RMSD \leq 2\text{\AA}$. 29 senyawa Rosela diambil dari PubChem. Protein PrgB (6GED) dan protein DisA (4YXM) yang diambil dari Protein Data Bank. Afinitas senyawa aktif bunga rosela terhadap PrgB dan DisA diukur menggunakan nilai energi ikatan bebas dan residu asam amino.

Hasi dan Pembahasan: Kontrol pada penelitian ini adalah LTA untuk PrgB dan ST056083 untuk DisA. Senyawa aktif pada Rosela yang berpotensi menghambat protein adhesi PrgB adalah Quercetin-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside, Tilioside. Sedangkan senyawa yang berpotensi menghambat DisA adalah Quercetin, Kaempferol-3-O-rutinoside, Tilioside.

Kesimpulan: Senyawa aktif bunga rosela memiliki nilai afinitas lebih baik dibandingkan kontrol sehingga berpotensi menghambat adhesi dan biofilm pada bakteri *Enterococcus faecalis*.

Kata Kunci : *Anti-adhesi; Anti-biofilm; Enterococcus faecalis; Hibiscus sabdariffa; in silico.*

SUMMARY

Rizqi, Difa. Faculty of Medicine University of Islam Malang, 2022. The Potency Of Roselle Flower (*Hibiscus sabdariffa*) Active Coumpounds In Inhibiting The PrgB and DisA Protein Of Bacteria *Enterococcus faecalis*. Pembimbing 1: Rio Risandiansyah 2: Reza Hakim.

Introduction: *Enterococcus faecalis* is a gram-positive bacterium in the human digestive tract. Adhesion and biofilm are two important processes in bacterial pathophysiology, played by the adhesion protein PrgB and the biofilm protein DisA. Roselle flower has been proven to inhibit biofilm and anti-adhesion in Enterobacteriaceae bacteria. However, the effect of antiadhesion and antibiofilm on *Enterococcus faecalis* is still unknown. This study aims to predict the potential of roselle active compounds to inhibit adhesion and biofilm on *Enterococcus faecalis* bacteria.

Method: This research was conducted computationally using a network-based application "Autodock Vina". Validation of the method by redocking of natural ligands and calculation of RMSD. The ligand used is said to be valid if it has an RMSD value of 2Å. 29 Roselle compounds were taken from "PubChem". PrgB protein with code 6GED and DisA protein with code 4YXM taken from "Protein Data Bank". The affinity of the active compound of roselle flower to PrgB and DisA was measured using the value of free bond energy and amino acid residues.

Results and Discussion: The controls in this study were LTA for PrgB and ST056083 for DisA. The active compounds in Roselle which have the potential to inhibit PrgB adhesion protein are Quercetin-3-rutinoside , Kaempferol-3-O-rutinoside, Tiliroside. Meanwhile, compounds that have the potential to inhibit DisA are Quercetin, Kaempferol-3-O-rutinoside, Tiliroside.

Conclusion: The active compound roselle flower has a better affinity value than the control so that it has the potential to inhibit adhesion and biofilm on *Enterococcus faecalis* bacteria.

Keywords: Anti-adhesi; Anti-biofilm; *Enterococcus faecalis*; *Hibiscus sabdariffa*; in silico.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Enterococcus faecalis merupakan bakteri gram positif kuat dan sering berada pada saluran pencernaan mamalia termasuk manusia. Bakteri ini menempati posisi ke 3 sebagai bakteri patogen yang ditemukan di rumah sakit. Di Amerika, bakteri ini menyebabkan 14% infeksi pada kisaran tahun 2011-2014. Bakteri ini menyebabkan berbagai macam penyakit, diantaranya yaitu, infeksi saluran kemih (ISK), infeksi intra-abdominal dan endocarditis (Fiore *et al.*, 2019). Bakteri ini mampu hidup dalam kondisi ekstrim karena bakteri ini dapat hidup dalam konsentrasi garam yang tinggi dan suhu tinggi (Miller *et al.*, 2016). Infeksi oleh organisme ESKAPE (*Enterococcus*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, dan *E. coli*) adalah penyebab utama infeksi yang didapat dari layanan kesehatan di seluruh dunia (Velo *et al.*, 2019). Seiring dengan peningkatan penyakit infeksi, meningkat pula kejadian resistensi antibiotik di dunia, hal ini terjadi karena penggunaan antibiotik yang kurang tepat. Resistensi antibiotik merupakan masalah yang serius pada dunia kesehatan, sehingga hal ini mendorong WHO untuk membuat suatu rencana yang dapat dilaksanakan oleh setiap negara, agar menemukan suatu antibiotik baru (Zhen *et al.*, 2019).

Adhesi dan biofilm merupakan dua proses penting dalam patofisiologi

bakteri. Proses virulensi pada *Enterococcus faecalis* dibantu oleh berbagai macam protein permukaan, pili dan substansi agregasi. Infeksi terjadi ketika bakteri ini sudah menguasai host dan bereplikasi sehingga menyebabkan inflamasi (Miller *et al.*, 2016). Ketika terjadi inflamasi, tubuh memberikan respon salah satunya adalah dengan membentuk fibrinogen. Selain itu, fibrinogen juga dapat digunakan bakteri sebagai bahan makanan. Fibrinogen yang berikatan dengan protein biofilm, akan memudahkan bakteri untuk membentuk biofilm yang berfungsi sebagai pelindung bakteri tersebut (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Upaya penemuan agen antiadhesi telah dilakukan dalam beberapa tahun terakhir. Keuntungan dari suatu agen antiadhesi dibandingkan dengan antibiotik adalah agen antiadhesi memiliki mekanisme kerja yang hanya menghambat pengikatan bakteri dan tidak mempengaruhi viabilitas suatu bakteri, sehingga agen antiadhesi tidak dapat menimbulkan resistensi bakteri (Krachler *et al.*, 2013). *Enterococcus faecalis* mengkode beberapa protein adhesin yang berperan dalam proses adhesi pada bakteri ini. *Enterococcus faecalis* memiliki system sekresi tipe IV (T4SS) yang berperan dalam transfer gen horizontal. T4SS memerlukan bantuan suatu protein adhesin agar dapat menempel pada host. PrgB adalah adhesin permukaan yang juga berperan dalam proses perkembangbiakan pada bakteri dan proses agregasi. PrgB berikatan dengan eDNA untuk berinteraksi antar sel bakteri dan untuk stabilisasi ikatan. Protein ini juga berikatan dengan *lipoteichoic acid* (LTA) yang juga akan mendorong pembentukan koloni pada *Enterococcus faecalis*.

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya juga memberikan prediksi bahwa LTA (*lipoteichoic acid*) juga bisa digunakan sebagai target terapi karena ditemukan fakta bahwa PrgB berikatan dengan LTA (*lipoteichoic acid*) pada tempat yang sama dengan eDNA sehingga, ada kemungkinan bahwa jika LTA (*lipoteichoic acid*) dapat digunakan sebagai suatu target untuk terapi (Kohler *et al.*, 2018).

Biofilm terbentuk dari sekumpulan bakteri yang menempel pada antara satu sama lain dan sangat berperan dalam resistensi bakteri. Sejauh ini, masih belum banyak obat-obatan yang secara spesifik menyerang pembentukan biofilm dari suatu bakteri (Koch, 2017). Penelitian yang dilakukan secara *in vitro* ditemukan bahwa senyawa ST056083 diduga dapat menghambat protein biofilm dengan cara mengganggu aktifitas perubahan ATP menjadi c-diAMP yang diperantarai oleh *DisA* pada bakteri *Enterococcus faecalis*. Penghambatan terhadap c-di-AMP juga berperan dalam penurunan polisakarida yang berperan dalam pembentukan biofilm (Chen *et al.*, 2018)

ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* L.) sering digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai salah satu terapi untuk berbagai penyakit di Indonesia. ROSELA termasuk salah satu famili Malvaceae yang memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, sehingga dapat meningkatkan kekebalan tubuh orang yang menggunakannya. Selain antioksidan tinggi, tanaman ini juga memiliki kandungan lain seperti asam organik, pfitosterol, polifenol dan flavonoid (Subaryanti *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan secara *in vitro* ditemukan adanya zona hambat pada ekstrak etanol ROSELA terhadap bakteri

S. pneumoniae. Hal ini terjadi karena adanya potensi antibakteri yang dihasilkan dari senyawa aktif yang ditemukan pada ROSELA (Komala *et al.*, 2013)

Seiring perkembangan zaman, penggunaan hewan uji mulai ditinggalkan karena memakan biaya yang besar dan waktu yang lama, sehingga metode insilico mulai banyak digunakan karena metode ini tidak memerlukan biaya yang besar dan hasilnya yang lebih cepat (Makatita *et al.*, 2020). Islami *et al* telah melakukan penelitian secara in silico pada tahun 2021 menemukan fakta bahwa ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* L.) berpotensi sebagai anti adhesi pada bakteri *Vibrio cholera* (Islami *et al.*, 2021). Namun, efek antiadhesi dari senyawa yang dikandung di dalam kelopak bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap bakteri *Enterococcus faecalis* belum diketahui. Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian awal secara *insilico* untuk melihat apakah ada potensi anti adhesi dan anti biofilm terhadap *Enterococcus faecalis* yang selanjutnya dapat digunakan sebagai adjuvan dalam mengobati penyakit infeksi terutama yang disebabkan oleh *Enterococcus faecalis*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah potensi antiadhesi senyawa aktif kelopak bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap PrgB?
2. Bagaimanakah potensi antibiofilm senyawa aktif kelopak bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap DisA?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui mekanisme antiadhesi senyawa aktif bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa*) melalui penghambatan PrgB.
2. Untuk mengetahui mekanisme antibiofilm senyawa aktif Bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa*) melalui penghambatan DisA.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Penelitian ini dapat menjadi landasan teori mengenai potensi senyawa aktif Bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa*) sebagai antiadhesi dan antibiofilm berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dengan protein target.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memperluas pengetahuan tentang pemanfaatan senyawa aktif bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa*) yang dapat digunakan sebagai ajuvan atau untuk terapi pencegahan infeksi terutama yang disebabkan oleh bakteri *Enterococcus faecalis*.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Senyawa aktif bunga Rosela mempunyai afinitias terhadap protein, namun memiliki potensi yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Senyawa yang berpotensi menghambat adhesi pada *Enterococcus faecalis* adalah, *Quercetin-3-rutinoside*, *Kaemferol-3-O-rutinoside*, dan *Tiliroside*.
2. Senyawa aktif bunga Rosela mempunyai afinitias terhadap protein, namun memiliki potensi yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Senyawa aktif bunga Rosela yang berpotensi menghambat biofilm pada *Enterococcus faecalis* adalah *Quercetin*.

7.2 Saran

Peneliti menyarankan hal-hal dibawah ini untuk menjadi penunjang penelitian selanjutnya :

1. Melakukan uji fisikokimia mengenai mekanisme penghambatan adhesi dan biofilm oleh senyawa aktif *Quercetin*, *Quercetin-3-rutinoside*, *Kaemferol-3-O-rutinoside*, *Tiliroside* dan *Myricetin*.
2. Melakukan uji prediksi fitokimia dan farmakokinetik mengenai mekanisme penghambatan adhesi dan biofilm oleh senyawa aktif *Quercetin*, *Quercetin-3-rutinoside*, *Kaemferol-3-O-rutinoside*, *Tiliroside* dan *Myricetin*.
3. Melakukan penelitian secara *in vivo* atau *in vitro* mengenai mekanisme penghambatan adhesi dan biofilm oleh senyawa aktif *Quercetin*, *Quercetin-3-rutinoside*, *Kaemferol-3-O-rutinoside*, *Tiliroside* dan *Myricetin*



DAFTAR PUSTAKA

- Ahn, K.B. *et al.* (2018) 'Lipoteichoic acid inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation', *Frontiers in Microbiology*, 9(FEB), pp. 1–13.
doi:10.3389/fmicb.2018.00327.
- Arfi, A.S., Lestari, R.D. and Damayanti, D.S. (2020) 'STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF RIMPANG KUNYIT (*Curcuma domestica*) TERHADAP PENGHAMBATAN ACETYLCHOLINESTERASE, MICROTUBULIN (BETA TUBULIN), DAN AKTIVASI CALCIUM CHANNEL SEBAGAI TERAPI ANTELMINTIK', *Universitas Islam Malang*, pp. 36–47.
- Arunan, E. *et al.* (2011) 'Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)', *Pure and Applied Chemistry*, 83(8), pp. 1637–1641. doi:10.1351/PAC-REC-10-01-02.
- Arwansyah, A., Ambarsari, L. and Sumaryada, T.I. (2014) 'Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat', *Current Biochemistry*, 1(1), pp. 11–19. doi:10.29244/cb.1.1.11-19.
- Bair, K.L. *et al.* (2020) 'patogen', pp. 1–20. doi:10.3390/patogen9100835.
- Berman, H. and Westbrook, J. (2000) 'The Protein Data Bank', *Nucleic Acids Research*, 28(5), pp. 235–242. doi:10.1038/s41577-020-00473-z.
- Bhonchal, S. (2020) 'Enterococci: An Important Nosocomial Pathogen', *Pathogenic Bacteria* [Preprint]. doi:10.5772/intechopen.90550.
- Bintari, Y.R. (2010) 'in Silico in Silico', *Біоресурси І Природокористування*, 9(5–6), pp. 10–16.
- BPOM RI (2010) 'ROSELA *Hibiscus sabdariffa* L.', *Serial Data Ilmiah Terkini Tumbuhan Obat*, pp. 1–22.
- Ch'ng, J.H. *et al.* (2019) 'Biofilm-associated infection by enterococci', *Nature Reviews Microbiology*, 17(2), pp. 82–94. doi:10.1038/s41579-018-0107-z.

- Chen, L. *et al.* (2018) 'Inhibition of *Enterococcus faecalis* Growth and Biofilm Formation by Molecule Targeting Cyclic di-AMP Synthetase Activity', *Journal of Endodontics*, 44(9), pp. 1381-1388.e2. doi:10.1016/j.joen.2018.05.008.
- Chenoweth, C. and Schaberg, D. (1990) 'The epidemiology of enterococci', *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 9(2), pp. 80–89. doi:10.1007/BF01963631.
- Da-Costa-Rocha, I. *et al.* (2014) 'Hibiscus sabdariffa L. - A phytochemical and pharmacological review', *Food Chemistry*, 165, pp. 424–443. doi:10.1016/j.foodchem.2014.05.002.
- Eberhardt, J. *et al.* (2021) 'AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), pp. 3891–3898. doi:10.1021/acs.jcim.1c00203.
- Farhadi, F. *et al.* (2019) 'Antibacterial activity of flavonoids and their structure–activity relationship: An update review', *Phytotherapy Research*, 33(1), pp. 13–40. doi:10.1002/ptr.6208.
- Fiore, E., van Tyne, D. and Gilmore, M.S. (2019) 'Pathogenicity of enterococci', *Gram-Positive Pathogens*, pp. 378–397. doi:10.1128/9781683670131.ch24.
- Fisher, K. and Phillips, C. (2009) 'The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*', *Microbiology*, 155(6), pp. 1749–1757. doi:10.1099/mic.0.026385-0.
- Flores-Mireles, A.L. *et al.* (2015) 'Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options', *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), pp. 269–284. doi:10.1038/nrmicro3432.
- Frisoli, M.L., Essien, K. and Harris, J.E. (2020) 'Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment', *Annual Review of Immunology*, 38, pp. 621–648. doi:10.1146/annurev-immunol-100919-023531.
- Gilang, Syuhada and Triswanti, N. (2014) 'Prevalensi Dan Identifikasi Bakteri Penyebab

Infeksi Saluran Kemih Pada Pasien Pengguna Kateter Hari Keempat Di Kelas Ii Dan Iii Rsud Abdul Moelok Bandar Lampung', *Jurnal Medika Malahayati*, 1(2), pp. 82–88.

Han, Z. *et al.* (2016) 'Imaging van der Waals Interactions', *Journal of Physical Chemistry Letters*, 7(24), pp. 5205–5211. doi:10.1021/acs.jpcclett.6b02749.

Hanif, A.U., Lukis, P.A. and Fadlan, A. (2020) 'Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi', *Alchemy*, 8(2), pp. 33–40. doi:10.18860/al.v8i2.10481.

Hardjono, S. (2013) 'Sintesis Dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea Dan 1-(4-Klorobenzoiloksi)Urea', *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), pp. 16–21.

Herslambang, R.A., Rahmawanty, D. and Fitriana, M. (2015) 'Herslambang AKTIVITAS SEDIAAN GEL KUERSETIN TERHADAP Staphylococcus Epidermidis THE ACTIVITY OF QUERSETIN GEL AGAINST Staphylococcus Epidermidis PENDAHULUAN Jerawat adalah penyakit kulit kronis akibat abnormalitas produksi sebum pada kelenjar sebacea yang', (1), pp. 59–64.

Islami, A.B. *et al.* (2021) 'Studi In Silico : Potensi Antiadhesi Senyawa Flavonoid Kelopak Bunga ROSELA (Hibiscus sabdariffa) dalam Berikatan dengan Protein Adhesin GbpA Vibrio cholerae In Silico Study : Antiadhesion Potential of Flavonoid Active Compound ROSELA Calyx (Hibiscus', pp. 1–8.

Jawetz, Melnick and Aldeberg (2008) 'Mikrobiologi Iftdokteran', 23, pp. 251–257.

Kayaoglu, G. and Ørstavik, D. (2004) 'Virulence factors of Enterococcus faecalis: Relationship to endodontic disease', *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 15(5), pp. 308–320. doi:10.1177/154411130401500506.

Kim, S. *et al.* (2019) 'PubChem 2019 update: Improved access to chemical data', *Nucleic Acids Research*, 47(D1), pp. D1102–D1109. doi:10.1093/nar/gky1033.

- Koch, G. (2017) 'Medicinal Chemistry', *Chimia*, 71(10), p. 643.
doi:10.2307/j.ctvnwc0d0.18.
- Kohler, V., Keller, W. and Grohmann, E. (2018) 'Enterococcus adhesin PrgB facilitates type IV secretion by condensation of extracellular DNA', *Molecular Microbiology*, 109(3), pp. 263–267. doi:10.1111/mmi.13994.
- Komala, O., Rosyanti, R. and Muztabadihardja, M. (2013) 'UJI EFEKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAN EKSTRAK AIRKELOPAK BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* L) TERHADAP BAKTERI *Streptococcus pneumoniae*.' , *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), pp. 177–183. doi:10.33751/jf.v3i1.173.
- Krachler, A.M. and Orth, K. (2013) 'Targeting the bacteria-host interface strategies in anti-adhesion therapy', *Virulence*, 4(4), pp. 284–294. doi:10.4161/viru.24606.
- Kusumastuti, I.R. (2014) 'Roselle (*Hibiscus Sabdariffa* Linn) Effects On Lowering Blood', *Journal Majority*, 3(7), pp. 70–74.
- Londono, M.M. and Leonhardt, B.K. (2012) 'Parameter identification of an executive transport aircraft - Simulation update and flight test results', *AIAA Atmospheric Flight Mechanics Conference 2012* [Preprint], (August 2012).
doi:10.2514/6.2012-4734.
- Luhata, L.P. and Luhata, W.G. (2017) 'Tilioside: Biosynthesis, Bioactivity and Structure activity relationship (SAR)- A review', *The Journal of Phytopharmacology*, 6(6), pp. 343–348. doi:10.31254/phyto.2017.6607.
- Makatita, F.A., Wardhani, R. and Nuraini (2020) 'Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging', *Jurnal ABDI*, 2(1), pp. 59–67.
- Manik, D.F., Hertiani, T. and Anshory, H. (2014) 'ANALISIS KORELASI ANTARA KADAR FLAVONOID DENGAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI-FRAKSI DAUN KERSEN (*Muntingia calabura* L.)

TERHADAP *Staphylococcus aureus*', *Khazanah*, 6(2), pp. 1–11.

doi:10.20885/khazanah.vol6.iss2.art1.

Materska, M. (2008) 'Quercetin and its Derivatives: Chemical Structure and Bioactivity - a Review', *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 58(4), pp. 407–413.

Miller, W.R. *et al.* (2016) 'Vancomycin-Resistant Enterococci: Therapeutic Challenges in the 21st Century', *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(2), pp. 415–439. doi:10.1016/j.idc.2016.02.006.

Mubarak, Z., Chismirina, S. and Daulay, H.H. (2016) 'AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK PROPOLIS ALAMI DARI SARANG LEBAH TERHADAP PERTUMBUHAN *Enterococcus faecalis*', *Journal Of Syiah Kuala Dentistry Society*, 1(2), pp. 175–186.

Müller, M. *et al.* (2015) 'Structural analysis of the diadenylate cyclase reaction of DNA-integrity scanning protein A (DisA) and its inhibition by 3'-dATP', *Biochemical Journal*, 469(3), pp. 367–374. doi:10.1042/BJ20150373.

Murray, P.R., Rosenthal, K.S. and Pfaller, M.A. (2015) *Staphylococcus and related Gram-positive cocci*, *Medical Microbiology*.

Nurnasari, E. and Khuluq, A.D. (2018) 'Potensi Diversifikasi Rosela Herbal (*Hibiscus sabdariffa* L.) untuk Pangan dan Kesehatan', *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri*, 9(2), p. 82. doi:10.21082/btsm.v9n2.2017.82-92.

Oktaviani, D.J. *et al.* (2020) 'Farmaka Farmaka', *Farmaka*, 18(1), pp. 1–15.

Pannindriya, P., Safithri, M. and Tarman, K. (2021) 'Analisis In Silico Senyawa Aktif *Spirulina platensis* sebagai Inhibitor Tirosinase', *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), pp. 70–77. doi:10.17844/jphpi.v24i1.33122.

Pericàs, J.M. *et al.* (2018) 'Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients', *PLoS ONE*, 13(2), pp. 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0192387.

Pratiwi, R.H. (2017) 'Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen terhadap Antibiotik',

Journal Pro-Life, 4(2), pp. 418–429.

Rakita, R.M. *et al.* (1999) 'Enterococcus faecalis bearing aggregation substance is resistant to killing by human neutrophils despite phagocytosis and neutrophil activation', *Infection and Immunity*, 67(11), pp. 6067–6075.
doi:10.1128/iai.67.11.6067-6075.1999.

Raymond Chang and Penerjemah, S.S.A. (2005) *Doku.Pub_Buku-Kimia-Dasar.Pdf*. 2nd edn. Jakarta: Erlangga.

Rello, J., Campogiani, L. and Eshwara, V.K. (2020) 'Understanding resistance in enterococcal infections', *Intensive Care Medicine*, 46(2), pp. 353–356.
doi:10.1007/s00134-019-05875-9.

Sava, I.G., Heikens, E. and Huebner, J. (2010) 'Pathogenesis and immunity in enterococcal infections', *Clinical Microbiology and Infection*, 16(6), pp. 533–540. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03213.x.

Schmitt, A. *et al.* (2018) 'PrgB promotes aggregation, biofilm formation, and conjugation through DNA binding and compaction', *Molecular Microbiology*, 109(3), pp. 291–305. doi:10.1111/mmi.13980.

Song, X. *et al.* (2021) 'Myricetin: A review of the most recent research', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 134, p. 111017. doi:10.1016/j.biopha.2020.111017.

Subaryanti, S., Triawan, A. and Poeloengan, M. (2020) 'Bunga ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* L.) Sebagai Antibakteri', *Sainstech: Jurnal Penelitian dan Pengkajian Sains dan Teknologi*, 23(1), pp. 78–83. doi:10.37277/stch.v23i1.569.

Veloso, J.O. *et al.* (2019) 'Methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* colonizing patients and intensive care unit environment: virulence profile and genetic variability', *Apmis*, 127(11), pp. 717–726.
doi:10.1111/apm.12989.

Vinsiah, R. and Fadhillah, F. (2018) 'Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol dan Etanol-Etanol dengan Metode Molekular Dinamik', *Sainmatika: Jurnal Ilmiah*

Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, 15(1), p. 14.

doi:10.31851/sainmatika.v15i1.1739.

Yang, Q.Q. *et al.* (2018) 'Polyphenols in Common Beans (*Phaseolus vulgaris* L.): Chemistry, Analysis, and Factors Affecting Composition', *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(6), pp. 1518–1539.

doi:10.1111/1541-4337.12391.

Yunus, I. and Sarungu, T. (2012) 'Pemanfaatan Ekstrah Kulit Buah Manggis Sebagai Pewarna Logam Aluminium', *Industrial Research Workshop and National Seminar*, pp. 367–376.

Zeng, Y. *et al.* (2019) 'Activity of quercetin and kaemferol against *Streptococcus mutans* biofilm', *Archives of Oral Biology*, 98, pp. 9–16.

doi:10.1016/j.archoralbio.2018.11.005.

Zhen, X. *et al.* (2019) 'Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review', *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8(1).

doi:10.1186/s13756-019-0590-7.

