

**STUDI PENAMBATAN MOLEKULER POTENSI
ANTIBIOFILM SENYAWA FLAVONOID DAN ASAM
FENOLIK BUNGA *Hibiscus sabdariffa* PADA PROTEIN
TARGET MrkH DAN LuxS BAKTERI *Klebsiella
pneumoniae***

SKRIPSI

Untuk memenuhi persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**FATHNIN LUTHFIA HANIFAH
21801101029**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

RINGKASAN

Hanifah, Fathnin Luthfia. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 5 Juni 2025. Studi Penambatan Molekuler Potensi Antibiofilm Senyawa Flavonoid Dan Asam Fenolik Bunga *Hibiscus Sabdariffa* Pada Protein Target MrkH Dan *LuxS* Bakteri *Klebsiella Pneumoniae*. **Pembimbing I** : Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD. **Pembimbing II** : Yoyon Arif Martino, S.Si., M.Kes.

Pendahuluan: Infeksi nosokomial *Klebsiella pneumoniae* diperantarai kemampuannya dalam membentuk biofilm. Pembentukan biofilm pada bakteri ini dapat menyebabkan resistensi antibiotik diperantarai protein biofilm MrkH dan *luxS*. Senyawa flavonoid dan asam fenolik dari bunga *Hibiscus sabdariffa* dapat berpotensi sebagai antibiofilm, namun mekanisme efek antibiofilm tersebut terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae* belum diketahui.

Metode : Penelitian komputasi penambatan molekuler dengan perangkat lunak PyRx dilakukan pada protein MrkH (5EJL) dengan C2E sebagai kontrol dan LuxS (5E68) dengan SRH sebagai kontrol. Penambatan dengan 7 Senyawa flavonoid dan 14 asam fenolik bunga *Hibiscus sabdariffa*, kemudian analisa afinitas ikatan dibanding kontrol dilihat dari nilai energi ikatan bebas (ΔG) dan residu asam amino.

Hasil : Berdasarkan energi ikatan bebas dan kesamaan interaksi residu asam amino dengan kontrol didapatkan 6 senyawa terbaik. Senyawa yang berpotensi sebagai antibiofilm terhadap protein target MrkH yaitu Tiliroside (ΔG -9,6 kkal/mol, 22%), quercetin-3-rutinoside (ΔG -9,0 kkal/mol, 33%), dan kaempferol-3-O-sambubioside (ΔG -9,0 kkal/mol, 33%), sedangkan senyawa yang berpotensi sebagai antibiofilm terhadap protein target LuxS yaitu Myricetin (ΔG -8,8 kkal/mol, 30%), Quercetin (ΔG -8,5 kkal/mol, 20%), dan 4-caffeoylquinic acid (ΔG -8,4 kkal/mol, 20%). Hal ini menunjukkan senyawa flavonoid dan asam fenolik bunga *Hibiscus sabdariffa* dapat berpotensi sebagai antibiofilm *Klebsiella pneumoniae*.

Kesimpulan : Senyawa pada bunga *Hibiscus sabdariffa* yang memiliki potensi sebagai antibiofilm pada protein target LuxS *Klebsiella pneumoniae* adalah 4-caffeoylquinic acid, Quercetin, dan Myricetin. Sedangkan senyawa kaempferol-3-sambubioside, Tiliroside, quercetin-3-rutinoside berpotensi tinggi sebagai antibiofilm pada protein target MrkH *Klebsiella pneumoniae* adalah

Kata Kunci : Antibiofilm, *Klebsiella pneumoniae*, *Hibiscus sabdariffa*, Molecular Docking

SUMMARY

Hanifah, Fathnin Luthfia. Faculty of Medicine, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 5th June 2025. Study Molecular Docking of Antibiofilm Potential of Flavonoid and Phenolic Acids Compounds from *Hibiscus Sabdariffa* Flowers on Target Proteins MrkH and luxS of *Klebsiella Pneumoniae*. **Supervisor 1** : Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD. **Supervisor 2** : Yoyon Arif Martino, S.Si., M.Kes.

Introduction : Nosocomial infection by *Klebsiella pneumoniae* is mediated by its ability to form biofilms. Biofilm formation can lead to antibiotic resistance, mediated by biofilm-related proteins MrkH and LuxS. Flavonoid and phenolic acids compounds from *Hibiscus sabdariffa* have potential as antibiofilm agents. However, the mechanism of their antibiofilm effect against *Klebsiella pneumoniae* remains unknown.

Method : Study computational molecular docking (using pyRx) was conducted on the MrkH (5EJL) protein with C2E as the control and LuxS (5E68) proteins with SRH as the control. A total of 7 flavonoid compounds and 14 phenolic acids from *Hibiscus sabdariffa* flowers were docked and their binding affinity was evaluated in comparison to the control by assessing the binding free energy (ΔG) and amino acid residues involved.

Results: Based on binding free energy values and similarity of amino acid residue interactions with the control, six top candidate compounds were identified. Compounds with potential antibiofilm activity against the MrkH target protein include Tiliroside (ΔG -9,6 kcal/mol, 22%), quercetin-3-rutinoside (ΔG -9,0 kcal/mol, 33%), and kaempferol-3-O-sambubioside (ΔG -9,0 kcal/mol, 33%), while those showing potential activity against the luxS target protein include Myricetin (ΔG -8,8 kcal/mol, 30%), Quercetin (ΔG -8,5 kcal/mol, 20%), and 4-caffeoylquinic acid (ΔG -8,4 kcal/mol, 20%). These findings indicate that flavonoid and phenolic acid compounds from *Hibiscus sabdariffa* flowers have potential as antibiofilm agents against *Klebsiella pneumoniae*.

Conclusion: There are 4-caffeoylquinic acid, quercetin, and myricetin in *Hibiscus sabdariffa* flower which have potential as antibiofilms on protein LuxS *Klebsiella pneumoniae*. While kaempferol-3-sambubioside, Tiliroside, and quercetin-3-rutinoside have potential as antibiofilms on protein MrkH *Klebsiella pneumoniae*.

Keywords : Antibiofilm, *Klebsiella pneumoniae*, *Hibiscus sabdariffa*, Molecular Docking

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu patogen oportunistik utama yang sering dikaitkan dengan infeksi serius pada manusia adalah *Klebsiella pneumoniae*, terutama di lingkungan rumah sakit. Bakteri ini menjadi penyebab berbagai infeksi seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, bakteremia, meningitis, dan abses hati (Guerra et al., 2022). Dalam beberapa tahun terakhir perhatian terhadap *Klebsiella pneumoniae* meningkat karena adanya resistensi bakteri terhadap berbagai jenis antibiotik, sehingga tergolong dalam kelompok bakteri ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan spesies *Enterobacter*), merupakan patogen nosokomial dengan *multidrug resistant* (MDR) dan virulensi yang semakin meningkat (Mulani et al., 2019). Salah satu faktor penting yang mempengaruhi resistensi antibiotik pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* diperkuat oleh kemampuan bakteri dalam pembentukan biofilm. Kondisi ini menjadi tantangan besar dalam penanganan infeksi, khususnya di lingkungan rumah sakit fasilitas Kesehatan (Li et al., 2023).

Biofilm merupakan komunitas mikroorganisme yang melekat pada permukaan hidup atau tidak hidup. Dalam tubuh manusia dapat ditemukan pada kulit, mukosa, dan gigi. Biofilm juga dapat ditemukan pada perangkat medis yang dapat diimplan (Varma et al., 2023). Biofilm memiliki struktur sangat kompleks dan heterogen. Struktur ini terdiri dari bakteri terbungkus dalam matriks ekstraseluler, yang terdiri dari protein, karbohidrat, dan materi genetik yang berasal

baik dari bakteri itu sendiri maupun dari inang (Guerra et al., 2022). Gen yang terlibat dalam pembentukan biofilm *Klebsiella pneumoniae* meliputi fimbriae, polisakarida, sistem *quorum sensing* (QS), dan pompa efluks (Li et al., 2024).

Pada *Klebsiella pneumoniae* keterlibatan fimbriae tipe 3 penting dalam biofilm (Schroll et al., 2010). Produksi fimbriae tipe 3 dipengaruhi oleh protein aktivator transkripsi MrkH yang mendorong ekspresi *mrkABCDF* mengarah pada biosintesis fimbriae tipe 3. Fimbriae tipe 3 memiliki peran penting pada tahap perlekatan awal dan keterikatan bakteri dalam pembentukan biofilm pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* (Li Y et al., 2023). *S*-ribosylhomocysteine lyase (LuxS) terlibat dalam pembentukan biofilm, sebagai protein *quorum sensing* (QS) menghasilkan Autoinducer 2 (AI-2) yang terlibat dalam komunikasi bakteri pada *Klebsiella pneumoniae* (Santajit et al., 2022). LuxS meningkatkan biosintesis AI-2, kemudian mengatur ekspresi gen penting sehubungan dengan sintesis lipopolisakarida (LPS) yang berperan dalam pembentukan biofilm (Li et al., 2023). Protein LuxS memiliki peran penting pada tahap pematangan biofilm (Li et al., 2024). Biofilm dapat melindungi patogen dari respons imun inang serta efek antipatogenik antibiotik, sehingga meningkatkan resistensi terhadap antibiotik, daya tahan bakteri, dan kesulitan penanganan pengobatan pada infeksi selanjutnya (Nunez et al., 2023).

Munculnya resistensi biofilm terhadap perawatan konvensional memunculkan kebutuhan untuk mengembangkan strategi baru. Diperlukan pencarian potensi antibiofilm dari tanaman alami, pemilihan penggunaan tanaman karena lebih aman dibandingkan dengan penggunaan antibiotik dan bahan kimia lainnya (Jeffery et al., 2019). *Hibiscus sabdariffa* L. termasuk dalam keluarga Malvaceae dan dikenal dengan Rosella di Indonesia, tanaman bunga *Hibiscus*

sabdariffa menurut penelitian sebelumnya memiliki kandungan senyawa asam fenolik dan flavonoid (Mochsen et al., 2022). Senyawa flavonoid quercetin-3-rutinoside, kaempferol-3-O-rutinoside, dan kaempferol-3-O-sambubioside bunga *Hibiscus sabdariffa* pada penelitian sebelumnya yang dilakukan secara *in silico* ditemukan kandungan senyawa aktif yang memiliki potensi sebagai anti-biofilm terhadap protein target *LasR* yang ada pada sistem *quorum sensing* dari bakteri *Pseudomonas aeruginosa* (Mochsen, et al., 2022). Senyawa asam fenolik Gallic Acid atau Asam galat mampu menghambat pertumbuhan biofilm pada ragi kontaminan makanan (Kimani et al, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dan senyawa asam fenolik memiliki potensi sebagai senyawa antibiofilm. Sehingga penting dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat perannya sebagai antibiofilm pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

Berdasarkan pernyataan di atas, diperlukan penelitian awal menggunakan penambatan molekuler untuk melihat kekuatan afinitas senyawa flavonoid dan asam fenolik bunga *Hibiscus sabdariffa* dalam potensinya sebagai senyawa antibiofilm pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*. Penambatan molekuler merupakan metode komputasi yang menjadi landasan dalam proses penemuan obat. Penelitian penambatan molekuler adalah teknik penting yang digunakan dalam hal memprediksi ikatan kandidat obat bermolekul kecil terhadap target protein dengan memprediksi aktivitas molekul dan afinitasnya (Arfi et al, 2020). Alasan penggunaan metode penambatan molekuler karena memiliki keunggulan karena proses yang lebih cepat dan dengan biaya lebih murah (Geldenhuis et al., 2006). Metode ini mampu memprediksi potensi senyawa flavonoid dan asam fenolik

bunga *Hibiscus sabdariffa* sebagai senyawa antibiofilm bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah potensi antibiofilm dari penambatan molekuler antara senyawa flavonoid pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target MrkH?
2. Bagaimanakah potensi antibiofilm dari penambatan molekuler antara senyawa asam fenolik pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target MrkH?
3. Bagaimanakah potensi antibiofilm dari penambatan molekuler antara senyawa flavonoid pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target luxS?
4. Bagaimanakah potensi antibiofilm dari penambatan molekuler antara senyawa asam fenolik pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target luxS?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui afinitas energi ikatan bebas dan residu asam amino hasil penambatan molekuler antara senyawa flavonoid pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target MrkH.
2. Untuk mengetahui afinitas energi ikatan bebas dan residu asam amino hasil penambatan molekuler antara senyawa asam fenolik pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target MrkH.

3. Untuk mengetahui afinitas energi ikatan bebas dan residu asam amino penambatan molekul antara senyawa flavonoid pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target luxS.
4. Untuk mengetahui afinitas energi ikatan bebas dan residu asam amino penambatan molekul antara senyawa asam fenolik pada bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap protein target luxS.

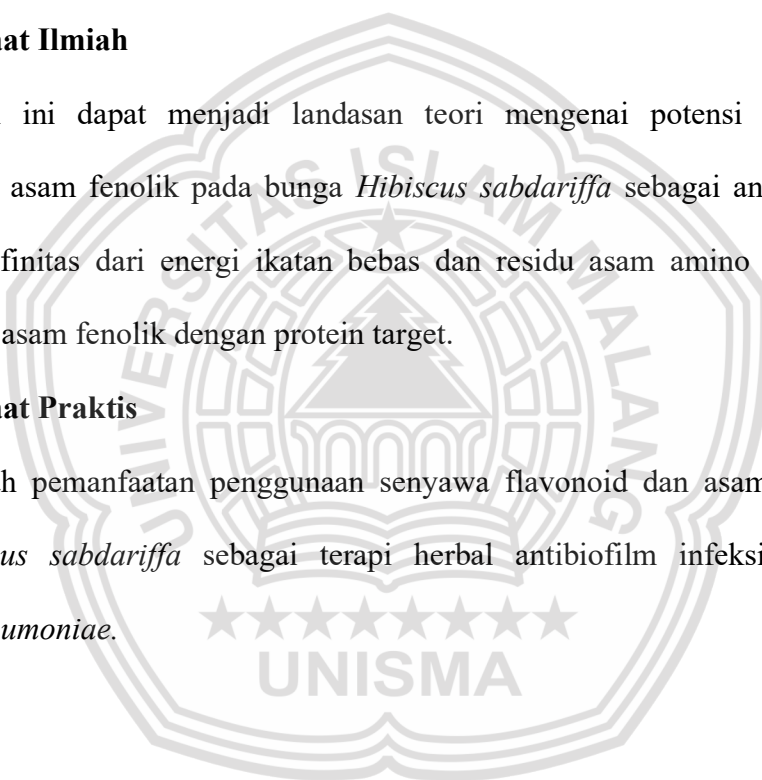
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Penelitian ini dapat menjadi landasan teori mengenai potensi senyawa flavonoid dan asam fenolik pada bunga *Hibiscus sabdariffa* sebagai antibiofilm berdasarkan afinitas dari energi ikatan bebas dan residu asam amino senyawa flavonoid dan asam fenolik dengan protein target.

1.4.2 Manfaat Praktis

Menambah pemanfaatan penggunaan senyawa flavonoid dan asam fenolik bunga *Hibiscus sabdariffa* sebagai terapi herbal antibiofilm infeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae*.



BAB VII KESIMPULAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan analisa data dapat disimpulkan :

1. Senyawa flavonoid pada bunga *Hibiscus sabdariffa* memiliki potensi yang tinggi sebagai antibiofilm pada protein target MrkH bakteri *Klebsiella pneumoniae* didapatkan pada senyawa tiliroside, senyawa quercetin-3-rutinoside, dan senyawa kaempferol-3-o-sambubioside.
2. Senyawa asam fenolik pada bunga *Hibiscus sabdariffa* tidak memiliki potensi sebagai antibiofilm pada protein target MrkH bakteri *Klebsiella pneumoniae*.
3. Senyawa flavonoid pada bunga *Hibiscus sabdariffa* memiliki potensi yang tinggi sebagai antibiofilm pada protein target LuxS bakteri *Klebsiella pneumoniae* didapatkan pada senyawa myricetin dan quercetin.
4. Senyawa asam fenolik pada bunga *Hibiscus sabdariffa* memiliki potensi yang tinggi sebagai antibiofilm pada protein target LuxS bakteri *Klebsiella pneumoniae* didapatkan pada senyawa 4-caffeoylquinic acid.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dikerjakan, mampu diusulkan saran melakukan penelitian penambatan molekuler lanjutan dengan menambahkan parameter konstanta inhibisi (ki) dan luas permukaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdallah, E.M. (2016) 'Antibacterial Efficiency Of The Sudanese Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.), A Famous Beverage From Sudanese Folk Medicine', *Journal Of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(2), pp. 186–190, <https://doi.org/10.5455/jice.20160320022623>
- Akmalia, R.D., Reza hakim and Rio Risandiansyah (2022) 'Potensi Senyawa Aktif Bunga Rosela (*Hibiscus Sabdariffa*) Sebagai Penghambat Protein Adhesi Prgb Dan Protein Biofilm DisA Dari Bakteri *Enterococcus faecalis*', 2022, <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/17983/13642>
- Alav, I., Sutton, J.M. and Rahman, K.M. (2018) 'Role Of Bacterial Efflux Pumps In Biofilm Formation', *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(8), pp. 2003–2020, <https://doi.org/10.1093/jac/dky042>
- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S., & Lestari, R. D. (2018). Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc .) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase , β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes. East Java, 147–158.
- 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, <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/7997>
- Ayodele, P. F., et al. (2023). Illustrated Procedure To Perform Molecular Docking Using *PyRx* And *Biovia Discovery Studio Visualizer*: A Case Study Of

10kt With Atropine. *Progress In Drug Discovery & Biomedical Science*.

<https://doi.org/10.36877/pddbs.a0000424>

Balestrino, D. *et al.* (2005) 'Characterization Of Type 2 Quorum Sensing In *Klebsiella pneumoniae* And Relationship With Biofilm Formation', *Journal Of Bacteriology*, 187(8), pp. 2870–2880, <https://doi.org/10.1128/JB.187.8.2870-2880.2005>

BIOVIA (2024) BIOVIA Discovery Studio Comprehensive Modeling And Simulation For Life Sciences Research, *Dassault Systèmes*, <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio>

Chen, Y., Wang, J., Yang, Y., Liu, L. and Zhang, Q., 2018. Inhibition Of Quorum Sensing-Controlled Biofilm Formation In *Klebsiella pneumoniae* By Plant-Derived Compounds. *Frontiers in Microbiology*, 9, p.2983, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8500062/>

Cushnie, T.P.T. and Lamb, A.J. (2005) 'Antimicrobial Activity Of Flavonoids', *International Journal Of Antimicrobial Agents*. Elsevier, pp. 343–356, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>

Dallakyan, S., & Olson, A. J. (2015). Small-molecule Library Screening By Docking With *PyRx*. In *Methods In Molecular Biology*, vol. 1263, pp. 243–250, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25618350/>

Damayanti, D. S., & Aini, N. (2021). Analisis Fenol dan Flavonoid Daun Nimba (*Azadirachta indica*) dan Penghambatan terhadap Reseptor ACE-2 dan CD209 Secara In Silico. 1–86.

El-Hachem, N. *et al.* (2017) 'Autodock And Autodocktools For Protein-Ligand Docking: Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme

- I(BACE1) As A Case Study*’, in *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc., pp. 391–403, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6952-4_20
- Ewelina Bajko, 2016 Monika Kalinowska, Piotr Borowski, Leszek Siergiejczyk, Włodzimierz Lewandowski, *5-O-Caffeoylquinic Acid: A Spectroscopic Study And Biological Screening For Antimicrobial Activity*, <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.08.024>
- Fajar R. Potensi Antiadhesi Senyawa Aktif *Hibiscus sabdariffa* L Pada Penghambatan Protein Target IcsA *Shigella flexneri* Melalui Studi in Silico Molecular Docking. *Jurnal Lptnu Jatim*. 2021, <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/11127>
- Geldenhuys WJ *et al.* (2006) ‘Optimizing The Use Of Open-Source Software Applications In Drug Discovery’, *Drug Discov Today*, 11(3–4), [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03692-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03692-5)
- Guerra, M.E.S. *et al.* (2022) ‘*Klebsiella pneumoniae* Biofilms And Their Role In Disease Pathogenesis’, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.877995>
- Guillen, C. *et al.* (2019) ‘Colonization And Immune Modulation Properties Of *Klebsiella Pneumoniae* Biofilm-Dispersed Cells’, *npj Biofilms and Microbiomes*, 5(1), <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0098-1>
- Hendra, R. *et al.* (2011) ‘Flavonoid Analyses And Antimicrobial Activity Of Various Parts Of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl fruit’, *International Journal of Molecular Sciences*, 12(6), pp. 3422–3431, <https://doi.org/10.3390/ijms12063422>

- Hsieh, P.F. *et al.* (2016) 'The *Klebsiella pneumoniae* YfgL (BamB) Lipoprotein Contributes To Outer Membrane Protein Biogenesis, Type-1 Fimbriae Expression, Anti-Phagocytosis, And In Vivo Virulence', *Virulence*, 7(5), pp. 587–601, <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1171435>
- Islami, A.B. *et al.* (2021) 'Studi In Silico : Potensi Antiadhesi Senyawa Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) Dalam Berikatan Dengan Protein Adhesin GbpA *Vibrio cholerae* In Silico Study : Antiadhesion Potential of Flavonoid Active Compound Rosella Calyx Hibiscus', pp. 1–8, <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/9868>
- Izquierdo-Vega, J.A. *et al.* (2020) 'Organic Acids From Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.)-A Brief Review Of Its Pharmacological Effects', *Biomedicines*, 8(5), <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES8050100>
- Judan Cruz, K.G. *et al.* (2021) '*Candida albicans* Biofilm Inhibition by Ethnobotanicals And Ethnobotanically-Synthesized Gold Nanoparticles', *Frontiers in Microbiology*, 12, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.665113>
- Kim, S. *et al.* (2016) 'PubChem Substance And Compound Databases', *Nucleic Acids Research*, 44(D1), pp. D1202–D1213, <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>
- Kvist, M., Hancock, V. and Klemm, P. (2008) 'Inactivation Of Efflux Pumps Abolishes Bacterial Biofilm Formation', *Applied and Environmental Microbiology*, 74(23), pp. 7376–7382, <https://doi.org/10.1128/AEM.01310-08>

- Li, L. *et al.* (2024) 'Relationship Between Biofilm Formation And Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* And Updates On Antibiofilm Therapeutic Strategies', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media SA, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1324895>
- Li, Y. and Ni, M. (2023) 'Regulation Of Biofilm Formation In *Klebsiella pneumoniae*', *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media SA, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1238482>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. I, & Feeney, P. J. (1997). Experimental And Computational Approaches To Estimate Solubility And Permeability In Drug Discovery And Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23, 3-25 advanced, [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Luhata, L.P. and Gaston, W. (2017) 'TILIROSIDE: Biosynthesis, Bioactivity and Structure Activity Relationship (SAR) - A Review', *The Journal of Phytopharmacology*, 6(6), pp. 343–348, <https://doi.org/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, <https://journal.unhas.ac.id/index.php/kpiunhas/article/view/9086>
- Majnooni, M.B. *et al.* (2023) 'Activities Of Flavonoids Isolated From *Allium colchicifolium* Leaves', *Journal of Food Biochemistry*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/5521661>

- Meng, F. *et al.* (2022) ‘Virtual Screening And In Vitro Experimental Verification of *LuxS* Inhibitors From Natural Products For *Lactobacillus reuteri*’, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 147, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112521>.
- Mochsen, I.I., Yoni Rina Bintari and Rio Risandiansyah (2022) ‘*Kaempferol-3-O-Sambubioside* Dari Bunga *Hibiscus Sabdariffa* Mampu Menghambat Protein Leca Dan Lasr *Pseudomonas Aeruginosa* : Studi In Silico’, 2022, <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/18570>
- Mohd Suhaili, N.I. and Manshoor, N. (2022) ‘Ethnomedicine, Phytochemistry, And Bioactivities Of *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae)’, *Journal of HerbMed Pharmacology*. Shahrekord University of Medical Sciences, pp. 451–460, <https://doi.org/10.34172/jhp.2022.52>
- Mulani, M.S. *et al.* (2019) ‘Emerging Strategies To Combat ESKAPE Pathogens In The Era Of Antimicrobial Resistance: A review’, *Frontiers in Microbiology*, 10(APR), <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
- Nguyen, T. L. A., Bhattacharya, D. (2022). Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. *Molecules*, 27(8). <https://doi.org/10.3390/molecules27082494>
- Núñez, P. *et al.* (2023) ‘Biofilm-induced Effect On The Buoyancy Of Plastic Debris: An Experimental Study’, *Marine Pollution Bulletin*, 193, <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2023.115239>
- Paczosa, M.K. and Mecsas, J. (2016) ‘*Klebsiella pneumoniae*: Going On The Offense With A Strong Defense’, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(3), pp. 629–661, <https://doi.org/10.1128/mmbr.00078-15>

- Pinzi, L. and Rastelli, G. (2019) 'Molecular Docking: Shifting Paradigms In Drug Discovery', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG, <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Pratama, A.A., Rifai, Y. and Marzuki, A. (2017) 'Docking Molekuler Senyawa 5,5'-dibromometilsesamin', *Original Article MFF*, 21(3), pp. 67–69, <https://doi.org/10.20956/mff.v>
- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data Molecules, 23(5), 1038. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Ribeiro, S.M. *et al.* (2016) 'Understanding, Preventing And Eradicating *Klebsiella pneumoniae* Biofilms', *Future Microbiology*. Future Medicine Ltd., pp. 527–538, <https://doi.org/10.2217/fmb.16.7>
- Rosiana, P.I., Bagus Widyantara, A. And Ulfah Mu, I.A. (2024) 'Gambaran Uji Kepekaan Antibiotik Ceftriaxone Dan Gentamycin Terhadap Bakteri *Klebsiella pneumoniae* Pada Pasien Dewasa', *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(3).
- Santajit, S., Sookrung, N. And Indrawattana, N. (2022) 'Quorum Sensing In ESKAPE Bugs: A Target For Combating Antimicrobial Resistance And Bacterial Virulence', *Biology*. MDPI, <https://doi.org/10.3390/biology11101466>
- Schinor, E. C., Salvador, M. J., Ito, I. Y., & Dias, D. A. (2007). Evaluation of the antimicrobial activity of crude extracts and isolated constituents from

- Chresta scapigera. *Brazilian Journal of Microbiology*, 38(1), 145–149.
<https://doi.org/10.1590/S1517-83822007000100030>
- Schroll, C. *et al.* (2010) ‘Role Of Type 1 And Type 3 Fimbriae In *Klebsiella pneumoniae* Biofilm Formation’, *BMC Microbiology*, 10,
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-179>
- Schumachera, M.A. and Zenga, W. (2016) ‘Structures Of The Activator Of *K. pneumoniae* Biofilm Formation, Mrkh, Indicates Pilz Domains Involved In c-di-gmp And DNA Binding’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(36), pp. 10067–10072.
Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1607503113>.
- Schwede, T. *et al.* (2003) ‘SWISS-MODEL: An Automated Protein Homology-Modeling Server’, *Nucleic Acids Research*, 31(13), pp. 3381–3385,
<https://doi.org/10.1093/nar/gkg520>
- Shadkam, S. *et al.* (2021) ‘Correlation Between Antimicrobial Resistance And Biofilm Formation Capability Among *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Hospitalized Patients In Iran’, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 20(1), <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00418-x>.
- Singh, A.K. *et al.* (2019) ‘Classification Of Clinical Isolates Of *Klebsiella pneumoniae* Based On Their In Vitro Biofilm Forming Capabilities And Elucidation Of The Biofilm Matrix Chemistry With Special Reference To The Protein Content’, *Frontiers in Microbiology*, 10(APR),
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00669>

- Soudani, W., Hadjadj-Aoul, F. Z., Bouachrine, M., & Zaki, H. (2020). Molecular Docking Of Potential Cytotoxic Alkylating Carmustine derivatives 2-chloroethylnitrososulfamides Analogues Of 2-chloroethylnitrosoureas. ResearchGate, <https://www.researchgate.net/publication/341892465>
- Tilaqza, A., Herbani, M., & Aqilah, Z. (2023). Studi Docking Molekuler Penghambatan Reseptor Neprilysin Bunga Lawang (*Illicium verum*) sebagai Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetikanya. Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic), 9(1), 52–62. <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v9i1.529>
- Urip, S.K., Wardani, T.S. and Listyani, T.A. (2023) ‘Perbandingan Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Biji Kopi Hijau dan Sangrai Kopi Robusta terhadap *Staphylococcus aureus*, *PPTK: Publikasi Penelitian Terapan dan Kebijakan*, 6(2), <https://doi.org/10.46774/pptk.v6i2.547>
- Varma, A. *et al.* (2023) ‘The Role Of Nanocomposites Against Biofilm Infections In Humans’, *Frontiers In Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1104615>
- Wilksch, J.J. *et al.* (2011) ‘*MrKH*, a novel *c-di-GMP*-Dependent Transcriptional Activator, Controls *Klebsiella pneumoniae* Biofilm Formation By Regulating Type 3 Fimbriae Expression’, *PLoS Pathogens*, 7(8), <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002204>
- Winarsih, S., Khasanah, U. and Alfatah, A.H. (2019) ‘Aktivitas Antibiofilm Fraksi Etik Asetat Ekstrak Daun Putri Malu (*Mimosa pudica*) Pada Bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) Secara *In Vitro*’, *Jurnal Majalah Kesehatan*, 6(2), pp. 76–85.

- Wu, M.C. *et al.* (2011) 'Isolation Of Genes Involved In Biofilm Formation Of A *Klebsiella pneumoniae* Strain Causing Pyogenic Liver Abscess', *PLoS ONE*, 6(8), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023500>.
- Zhang, Y., Liu, C., Zhu, Y. and Wu, H., 2020. In Silico Screening And Molecular Docking Of Natural Compounds Targeting *LuxS* in *Klebsiella pneumoniae*. *Computational Biology and Chemistry*, 85, p.107241.
- Zheng, J.X. *et al.* (2018) 'Biofilm Formation In *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia Strains Was Found To Be Associated With CC23 And The Presence Of *wcaG*', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(FEB), <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00021>
- Zeng Y. (in vitro biofilm) Activity of Quercetin And Kaemferol Against *Streptococcus mutans* Biofilm. *Arch Oral Biol.* 2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419487/>

