



**STUDI *MOLECULAR DOCKING* POTENSI ANTI-ADHESI
DAN ANTI-BIOFILM TURUNAN FLAVONOID DAN ASAM
FENOLAT BUNGA *Hibiscus sabdariffa* DALAM
MENGHAMBAT PROTEIN LecA DAN LasR *Pseudomonas
aeruginosa***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

IQBAL ISMAIL MOCHSEN

21801101094

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

RINGKASAN

Iqbal Ismail Mochsen, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Agustus 2022. Kaempferol-3-O-Sambubioside Bunga *Hibiscus sabdariffa* Mampu Menghambat Protein *Binding Galactose* (LecA) dan *Transcriptional Activator* (LasR) *Pseudomonas aeruginosa* : Studi *In Silico*. **Pembimbing 1:** Rio Risandiansyah. **Pembimbing 2:** Yoni Rina Bintari.

Pendahuluan : Infeksi nosokomial karena *P. aeruginosa* terjadi akibat pembentukan adhesi dan biofilm yang diperantarai protein *binding galactose* (LecA) dan *transcriptional activator* LasR. Senyawa aktif bunga *H. Sabdariffa* dapat berperan sebagai anti-biofilm, namun mekanisme anti-adhesi dan anti-biofilm pada *P. aeruginosa* belum diketahui sehingga studi ini perlu dilakukan.

Metode : Penelitian komputasi *In Silico* dengan *Molecular Docking* (*AutoDock Vina*) dilakukan pada protein LecA (5D21) dan LasR (4NG2) dengan GalAxG3PS dan ZINC00011544 sebagai kontrol. Sebanyak 21 senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* ditambahkan dan dievaluasi efektifitas ikatan dibanding kontrol dengan menilai energi ikatan bebas (ΔG) dan residu asam amino. Selain itu juga diprediksi sifat fisikokimia dengan *Lipinski Rule of Five* dan profil farmakokinetik dengan ADMET.

Hasil : Senyawa terbaik dilihat berdasarkan energi ikatan bebas dan kesamaan interaksi dengan kontrol. Senyawa terbaik yang berpotensi sebagai anti-adhesi terhadap protein LecA yaitu Tiliroside (ΔG -6.9 kkal/mol, 25%), Kaempferol-3-O-sambubioside (ΔG -6.7 kkal/mol, 37,5%), dan 4-Caffeoylquinic acid (Δ -6,1 kkal/mol, 25%) sedangkan yang berpotensi sebagai anti-biofilm terhadap LasR protein yaitu Kaempferol-3-O-rutinoside (ΔG -8.4 kkal/mol, 44%), Quercetin-3-rutinoside (ΔG -8.3 kkal/mol, 55%), dan Kaempferol-3-O-sambubioside (ΔG -7,7 kkal/mol, 22%). Semua senyawa terbaik juga telah terbukti berdasarkan penelitian sebelumnya memiliki sifat antibakteri. Berdasarkan aspek fisikokimia hanya senyawa 4-Caffeoylquinic acid yang memenuhi hukum 5 lipinski yang dilihat berdasarkan BM, Log P, HBA, dan HBD sedangkan berdasarkan prediksi ADMET semua senyawa terbaik tidak memenuhi.

Kesimpulan : Senyawa aktif Kaempferol-3-O-sambubioside pada bunga *H. sabdariffa* mempunyai potensi sebagai anti-adhesi dan anti biofilm pada protein lecA dan LasR namun tidak dapat dijadikan sebagai kandidat obat.

Kata Kunci : LecA; LasR; GalAxG3PS; ZINC00011544.

SUMMARY

Iqbal Ismail Mochsen, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, August 2022. Kaempferol-3-O-Sambubioside from *Hibiscus sabdariffa* Can Inhibit Protein Binding Galactose (LecA) Dan Transcriptional Activator (LasR) *Pseudomonas aeruginosa* : Study *In Silico*. **Supervisor 1:** Rio Risandiansyah. **Supervisor 2:** Yoni Rina Bintari.

Introduction : Nosocomial infections caused *P. aeruginosa* occurs as a result of adhesion and biofilm formation mediated *binding galactose* (LecA) and *transcriptional activator* (LasR) proteins. The active compounds of *H. Sabdariffa* flower can act as an anti-biofilm, but the mechanism of anti-adhesion and anti-biofilm on *P. aeruginosa* is not yet known so this study needs to be done.

Method : *In Silico* computational research with Molecular Docking (AutoDock vina) was carried out on LecA (5D21) and LasR (4NG2) proteins with GalAxG3PS and ZINC00011544 as controls. Total 21 active compounds of *H. sabdariffa* flower were docking and evaluated for binding effectiveness compared with controls with assessing the free bond energy (ΔG) and amino acid residues. In addition, the physicochemical are also predicted with *Lipinski Rule Of Five* and pharmacokinetic properties with Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion dan Toxicology (ADMET).

Hasil : The best compounds were seen based on free bond energy and similarity interactions with control. Compounds that have the potential as anti-adhesion to lecA protein are Tiliroside (ΔG -6.9 kcal/mol, 25%), Kaempferol-3-O-sambubioside (ΔG -6.7 kcal/mol, 37.5%), and 4-Caffeoylquinic acid (Δ -6.1 kcal/mol, 25%) while the potential as an anti-biofilm to LasR protein is Kaempferol-3-O-rutinoside (ΔG -8.4 kcal/mol, 44%), Quercetin-3- rutinoside (ΔG -8.3 kcal/mol, 55%), and Kaempferol-3-O-sambubioside (ΔG -7.7 kcal/mol, 22%). All the best compounds have also been proven based on previous research to have antibacterial properties. Based on the physicochemical aspect, only 4-Caffeoylquinic acid complied with Lipinski rule of 5 based on BM, Log P, HBA, and HBD while based on ADMET predictions all the best compounds did not meet.

Conclusion : The active compound Kaempferol-3-O-sambubioside in *H. sabdariffa* flower has potential as anti-adhesion and anti-biofilm on lecA and LasR proteins but cannot be used as a drug candidate.

Keywords : LecA; LasR; GalAxG3PS; ZINC00011544.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi nosokomial adalah bentuk infeksi akibat mikroorganisme yang berasal pada area rumah sakit salah satunya ialah *Pseudomonas aeruginosa* yang merupakan bakteri penyebab CAUTI (Anggreiny, 2019). Proses CAUTI diawali dengan adhesi yang dimediasi oleh adhesin termasuk flagela, pili, dan protein yang membuat bakteri ini dapat menempel pada mukosa sel inang (Grishin *et al.*, 2015). Protein LecA merupakan protein adhesi yang jumlahnya banyak tersebar pada bagian membran luar dari *P. aeruginosa* dan berperan dalam membantu perlekatan melalui ikatan yang terjadi dengan permukaan glikokonjugat pada sel inang (Chemani *et al.*, 2009). Setelah menempel, bakteri akan membentuk mikrokoloni dengan *P. aeruginosa* yang lain hingga membentuk biofilm. Proses ini diatur melalui mekanisme QS dengan bantuan *autoinducer* OdDHL yang akan menempel pada protein LasR sebagai protein aktifator transkripsi (Flores-Mireles *et al.*, 2015). LasR yang terkativasi akan meningkatkan ekspresi gen-gen yang berperan dalam pembentukan biofilm, protease, produksi toksin, dan motilitas. Hal ini mengakibatkan bakteri akan menjadi persisten dan terlindungi dari sistem imun, antimikroba, dan stress lainnya (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Pada protein LecA permukaannya dikelilingi oleh *galactose binding sites* yang mengikat spesifik galaktosa sebagai *native ligand* yaitu D-Gal (Bergmann *et al.*, 2015). Dalam suatu penelitian juga dilaporkan bahwa glikopeptida dendrimer GalAxG3PS berperan sebagai inhibitor yang dapat berikatan baik dengan lektin

melalui *phenyl-galactosyl groups* (Bergmann *et al.*, 2015). Sedangkan untuk LasR proteinnya terdiri dari 2 lipatan domain yaitu LBD dan DBD dan telah dilaporkan struktur LasR-LBD mampu berikatan dengan *autoinducer* OdDHL (O'Reilly *et al.*, 2018). Adanya inhibitor yang menghambat ikatan *autoinducer* dengan protein juga telah ditemukan berasal dari senyawa zinc dengan kode ZINC00011544 (Kalia *et al.*, 2017).

Sebagai upaya pencegahan adhesi dan biofilm, pemanfaatan bunga *Hibiscus sabdariffa* dalam pengobatan tradisional antibakteri, masih banyak diminati dan digunakan oleh masyarakat (Nurnasari *et al.*, 2018). Kandungan senyawanya meliputi senyawa saponin, fenol, alkaloid, flavonoid, antosianin, polisakarida dan tannin (Nurnasari & Khuluq, 2018). Banyak penelitian telah dilakukan terkait manfaat senyawa aktif flavonoid dan asam fenolat yang dapat berperan sebagai antibakteri, dengan membentuk senyawa kompleks bersama protein melalui ikatan hidrogen (Estri & Anggarbeni, 2015).

Dalam suatu penelitian rebusan bunga *H. sabdariffa* terbukti dapat menghambat pertumbuhan *E. coli* selain itu penelitian lain mengenai ekstrak kelopak bunganya dapat berperan sebagai antimikroba terhadap *S. aureus* (Febriyanto *et al.*, 2019). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* dapat bermanfaat dalam mencegah pertumbuhan bakteri gram negatif maupun positif. Sehingga penting untuk dilakukan penelitian lanjutan untuk melihat perannya sebagai anti-adhesi dan anti-biofilm pada mikroorganisme lain.

Pada penelitian ini peneliti menggunakan metode *in silico* melalui *molecular docking* dalam melihat bioaktivitas dari ligan senyawa aktif turunan

flavonoid dan asam fenolat bunga *H. sabdariffa* melalui parameter jumlah energi ikatan bebas dan residu asam amino yang berinteraksi, sebelum nantinya diujikan di laboratorium. Dengan metode ini waktu penelitian menjadi lebih ringkas, biaya menjadi lebih murah, serta dapat mengurangi pemakaian alat dan bahan secara berlebihan. Proses penelitian yang digunakan ialah dengan menambatkan ligan dengan protein target adhesi pada *Pseudomonas aeruginosa* yaitu LecA dan protein target biofilmnya LasR. Kemudian memprediksi potensi senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* agar dapat digunakan sebagai kandidat obat dengan menggunakan prediksi fisikokimia dan ADMET.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat ditarik rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Berapakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap LecA?
2. Berapakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap LasR?
3. Bagaimanakah prediksi fisikokimia dan ADMET dari senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan antara lain :

1. Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap LecA.
2. Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa* terhadap LasR.
3. Untuk mengetahui prediksi fisikokimia dan ADMET dari senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Penelitian ini dapat menjadi landasan teori mengenai potensi senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa* sebagai anti-adhesi dan anti-biofilm berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dengan protein target.

1.4.2 Manfaat Praktis

Menambah pemanfaatan senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat bunga *Hibiscus sabdariffa* sebagai pilihan pengobatan herbal antibakteri



BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang telah dilakukan dalam penelitian ini dapat disimpulkan:

1. Senyawa aktif bunga *H. Sabdariffa* dengan potensi sebagai anti-adhesi terbaik terhadap protein LecA didapatkan pada senyawa Tiliroiside, Kaempferol-3-O-sambubioside, dan 4-Caffeoylquinic acid.
2. Senyawa aktif bunga *H. Sabdariffa* dengan potensi sebagai anti-biofilm terbaik terhadap protein target LasR didapatkan pada senyawa yaitu Kaempferol-3-O-rutinoside, Quercetin-3-rutinoside, dan Kaempferol-3-O-sambubioside.
3. Senyawa aktif bunga *H. Sabdariffa* yang berpotensi sebagai anti-adhesi dan anti-biofilm terhadap LecA dan LasR didapatkan pada senyawa Kaempferol-3-O-sambubioside.
4. Senyawa aktif bunga *H. Sabdariffa* berdasarkan penambatan terbaik yaitu 4-Caffeoylquinic acid memenuhi parameter fisikokimia.
5. Senyawa aktif bunga *H. Sabdariffa* yaitu Quercetin-3-glucoside memenuhi fisikokimia dan ADMET sehingga dapat berpotensi sebagai kandidat obat.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian ini, maka pengembangan lanjutan yang dapat dilakukan adalah :

1. Melakukan pengujian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk melihat perannya sebagai anti-adhesi pada senyawa Tiliroiside, Kaempferol-3-O-sambubioside, dan 4-Caffeoylquinic acid.

2. Melakukan pengujian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untu melihat perannya sebagai anti-biofilm pada senyawa Kaempferol-3-O-rutinoside, Quercetin-3-rutinoside, dan Kaempferol-3-O-sambubioside.
3. Membuat formulasi senyawa Kaempferol-3-O-sambubioside yang akan meningkatkan bioavailabilitas secara oral.
4. Melakukan pengujian *Quantitative structure–activity relationship* (QSAR) pada senyawa aktif turunan flavonoid dan asam fenolat.



DAFTAR PUSTAKA

- Andreaeopsida, B. (2013). *Chapter 2-6 Chapter 2-6. 1*(June), 1–14.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1>
- Anggreiny. (2019). *Hubungan Faktor Risiko Dengan Kejadian Catheter Associated Urinary Tract Infection Di Rumah sakit Umum Pusat H.Adam Malik Dan Rumah Sakit Universitas Sumatra Utara Periode Juli Hingga Agustus 2018*. Thesis.Universitas Sumatra Utara.
- Anisah, K. (2014). *Analisa Komponen Kimia dan Uji Antibakteri Asap Cair Tempurung Kelapa Sawit*. Skripsi.Uin Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Arfi, A. S., Lestari, R. D., & 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. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2), 36–47. <http://riset.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/7997>
- Baeti, T. N., Rosaria, P., & Prastiwi, R. (2021). Gambaran Terapi Antibiotika Pada Penderita Infeksi Saluran Kemih Di Rawat Inap Klinik Utama Amanda Purwokerto. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, x(x), 1–6.
- Bare, Y., S, M., Tiring, S. S. N. D., Sari, D. R. T., & Maulidi, A. (2020). Virtual Screening: Prediksi potensi 8-shogaol terhadap c-Jun N-Terminal Kinase (JNK). *Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Ilmu Pendidikan: E-Saintika*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.36312/e-saintika.v4i1.157>

Bergmann, M., Michaud, G., Visini, R., Jin, X., Gillon, E., Stocker, A., Imberty, A., Darbre, T., & Reymond, J. L. (2015). Multivalency effects on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm inhibition and dispersal by glycopeptide dendrimers targeting lectin LecA. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14(1), 138–148. <https://doi.org/10.1039/c5ob01682g>

Blanchard, B., Imberty, A., & Varrot, A. (2014). Secondary sugar binding site identified for LecA lectin from *Pseudomonas aeruginosa*. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, 82(6), 1060–1065. <https://doi.org/10.1002/prot.24430>

Bottomley, M. J., Muraglia, E., Bazzo, R., & Carfi, A. (2007). Molecular insights into quorum sensing in the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa* from the structure of the virulence regulator LasR bound to its autoinducer. *Journal of Biological Chemistry*, 282(18), 13592–13600. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700556200>

BPOM RI. (2010). Rosella Hibiscus sabdariffa L. *Serial Data Ilmiah Terkini Tumbuhan Obat*, 1–22.

Brindhadevi, K., LewisOscar, F., Mylonakis, E., Shanmugam, S., Verma, T. N., & Pugazhendhi, A. (2020). Biofilm and Quorum sensing mediated pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Process Biochemistry*, 96(September 2019), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.06.001>

Chemani, C., Imberty, A., De Bentzmann, S., Pierre, M., Wimmerová, M., Guery, B. P., & Faure, K. (2009). Role of LecA and LecB lectins in *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury and effect of carbohydrate ligands. *Infection*

and *Immunity*, 77(5), 2065–2075. <https://doi.org/10.1128/IAI.01204-08>

Chenoweth, C. E., Gould, C. V., & Saint, S. (2014). Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(1), 105–119. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.002>

Da-Costa-Rocha, I., Bonnlaender, B., Sievers, H., Pischel, I., & Heinrich, M. (2014). Hibiscus sabdariffa L. - A phytochemical and pharmacological review. *Food Chemistry*, 165, 424–443. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.05.002>

Davis, C. (2019). Catheter-associated urinary tract infection: Signs, diagnosis, prevention. *British Journal of Nursing*, 28(2), 96–100. <https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.2.96>

El-hachem, N., Haibe-kains, B., Khalil, A., Kobeissy, F. H., & Nemer, G. (2017). Docking, Autodocktools Protein-ligand. 1598, 391–403. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6952-4>

Estri, R., & Anggarbeni, S. R. (2015). Uji Daya Hambat Air Rebusan Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L .) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Eschrichia coli. *Jurnal Wiyata*, 2(1), 9–13.

Fan, H., Dong, Y., Wu, D., Bowler, M. W., Zhang, L., & Song, H. (2013). QsIA disrupts LasR dimerization in antiactivation of bacterial quorum sensing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(51), 20765–20770. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314415110>

- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Grishin, A. V., Krivozubov, M. S., Karyagina, A. S., & Gintsburg, A. L. (2015). Pseudomonas Aeruginosa lectins as targets for novel antibacterials. *Acta Naturae*, *7*(2), 29–41. <https://doi.org/10.32607/20758251-2015-7-2-29-41>
- Grochowski, D. M., Locatelli, M., Granica, S., Cacciagrano, F., & Tomczyk, M. (2018). A Review on the Dietary Flavonoid Tiliroside. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *17*(5), 1395–1421. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12389>
- Haidar, Z. (2016). *Si Cantik Rosella: Bunga Cantik Berjuta Khasiat*. Edumania.
- Hairong, D., Saijin, W., & Xunhang. (2020). Advances in Rhamnolipid Biosynthesis by Pseudomonas aeruginosa Research. *China Biotechnology*, *40*(9), 43–51.
- Hamed, Y. S., Abdin, M., Chen, G., Akhtar, H. M. S., & Zeng, X. (2020). Effects of impregnate temperature on extraction of caffeoylquinic acid derivatives from Moringa oleifera leaves and evaluation of inhibitory activity on digestive enzyme, antioxidant, anti-proliferative and antibacterial activities of the extract. *International Journal of Food Science and Technology*, *55*(9), 3082–3090. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14572>
- Hardjono, S. (2017). Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas

Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 246–255.
<http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/38>

Hasanah, N. (2015). *Evaluasi Leukosituria Pada Tersangka Infeksi Saluran Kemih Di Rumah Sakit Umum Daerah Cengkareng Periode Juli-Desember 2014*. Skripsi.Universitas Islam Negri Syarif Hidayatullah Jakarta.

Herlina, D., Hasina, R., & Dewi, N. M. A. R. (2021). Pola persepan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih di instalasi rawat jalan RSUD Provinsi NTB tahun 2017. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 2(1), 11–15.
<https://doi.org/10.29303/sjp.v2i1.26>

Islami, A. B., Yahya, A., & Hakim, R. (2021). *Studi In Silico : Potensi Antiadhesi Senyawa Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa) dalam Berikatan dengan Protein Adhesin GbpA Vibrio cholerae*. 1–8.

Kalia, M., Singh, P. K., Yadav, V. K., Yadav, B. S., Sharma, D., Narvi, S. S., Mani, A., & Agarwal, V. (2017). Structure based virtual screening for identification of potential quorum sensing inhibitors against LasR master regulator in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial Pathogenesis*, 107, 136–143.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.026>

Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study Molecular Docking, ADME-Toxicity Prediction, and Evaluation of Curcumin Derivative

Compound as Inhibitor Inflammation on Rheumathoid Arth. *Preprints, March*.

<https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>

Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B. A., Wang, J., Yu, B., Zhang, J., & Bryant, S. H. (2016). PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Research*, *44*(D1), D1202–D1213. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>

Kochnev, Y., Helleman, E., Cassidy, K. C., & Durrant, J. D. (2020). Webina: An open-source library and web app that runs AutoDock Vina entirely in the web browser. *Bioinformatics*, *36*(16), 4513–4515. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa579>

Lee, J., & Zhang, L. (2015). The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein and Cell*, *6*(1), 26–41. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0100-x>

Lestari, T. (2015). Penetapan Kadar Polifenol Dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sintrong (*Crassocephalum crepidiodes* (Benth.) S. Moore). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, *13*(1), 107–112. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.20>

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.

- Maalik, A., Khan, F. A., Mumtaz, A., Mehmood, A., Azhar, S., Atif, M., Karim, S., Altaf, Y., & Tariq, I. (2014). Pharmacological applications of quercetin and its derivatives: A short review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(9), 1561–1566. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i9.26>
- Mokhtar, M., Ginestra, G., Youcefi, F., Filocamo, A., Bisignano, C., & Riazi, A. (2017). Antimicrobial Activity of Selected Polyphenols and Capsaicinoids Identified in Pepper (*Capsicum annum* L.) and Their Possible Mode of Interaction. *Current Microbiology*, 74(11), 1253–1260. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1310-2>
- Najar, M. S., Saldanha, C. L., & Banday, K. A. (2009). Approach to urinary tract infections. *Indian Journal of Nephrology*, 19(4), 129–139. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.59333>
- Naufa, F., Mutiah, R., Yen, Y., & Indrawijaya, A. (2022). *Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (Camellia sinensis) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y)*. 10(1), 584–596.
- 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>
- Nicolle, L. E. (2012). Urinary Catheter-Associated Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 26(1), 13–27. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2011.09.009>

- Nurnasari, E., & Khuluq, A. D. (2018). Potensi Diversifikasi Rosela Herbal (*Hibiscus sabdariffa* L.) untuk Pangan dan Kesehatan. *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri*, 9(2), 82. <https://doi.org/10.21082/btسم.v9n2.2017.82-92>
- O'Reilly, M. C., Dong, S. H., Rossi, F. M., Karlen, K. M., Kumar, R. S., Nair, S. K., & Blackwell, H. E. (2018). Structural and Biochemical Studies of Non-native Agonists of the LasR Quorum-Sensing Receptor Reveal an L3 Loop “Out” Conformation for LasR. *Cell Chemical Biology*, 25(9), 1128-1139.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.06.007>
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91–102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
- Palmioli, A., Sperandeo, P., Polissi, A., & Airoidi, C. (2019). Targeting Bacterial Biofilm: A New LecA Multivalent Ligand with Inhibitory Activity. *ChemBioChem*, 20(23), 2911–2915. <https://doi.org/10.1002/cbic.201900383>
- Pannindriya, P., Safithri, M., & Tarman, K. (2021). Analisis In Silico Senyawa Aktif *Spirulina platensis* sebagai Inhibitor Tirosinase. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 70–77. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v24i1.33122>
- Perdana, A. T., & Permana, A. A. (2021). Molecular Docking Senyawa Potensial Anticovid-19 Secara in Silico. *JIKA (Jurnal Informatika)*, 5(2), 159. <https://doi.org/10.31000/jika.v5i2.4516>

- Phernando, K. (2018). *Efek Ekstrak Etanol Daun Beluntas (Pluchea indica L.) Sebagai Penghambat Pembentukan Biofilm Pseudomonas aeruginosa MDR Secara In Vitro*. Skripsi. Universitas Brawijaya Malang.
- Pratama, M. R. F. (2016). Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen- α . *Jurnal Surya Medika*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.33084/jsm.v2i1.215>
- Pratiwi, L. C. (2012). *Adhesi Porphyromonas gingivalis pada netrofil yang diinkubasi ekstrak kelopak bunga rosella (Hibiscus sabdariffa L.)*. Skripsi. Universitas Jember.
- Purnomo, R. Y., Hakim, R., & Damayanti, D. S. (2015). Potensi Antimalaria Senyawa Azadiractin, Gedunin, dan Nimbolide dalam Mengikat PfATP6 dan Menghambat Lactate Dehydrogenase : Studi In Silico. *Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang*, 199–204.
- Putri, F., Riza, H., & Fajriaty, I. (2019). *Studi Molecular Docking Hasil Modifikasi Struktur Senyawa Atrovastatin Untuk Meningkatkan Efek Antihiperlipidemia*. 4(1).
- Putri, R. M., Diana, V. E., & Fitri, K. (2019). Perbandingan Uji Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak Etanol Bunga, Daun dan Akar Tumbuhan Rosella (Hibiscus sabdariffa L.) Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus. *Jurnal Dunia Farmasi*, 3(3), 131–143. <https://doi.org/10.33085/jdf.v3i3.4487>
- Riwandy, A., Didit, A., & Budiarti, L. Y. (2014). Aktivitas ekstrak air kelopak bunga rosella (Hibiscus sabdariffa L.) terhadap pertumbuhan Streptococcus

mutans in vitro. *Dentino (Jur. Ked. Gigi)*, 2(1), 60–64.

Rodrigue, J., Ganne, G., Blanchard, B., Saucier, C., Giguère, D., Shiao, T. C., Varrot, A., Imberty, A., & Roy, R. (2013). Aromatic thioglycoside inhibitors against the virulence factor LecA from *Pseudomonas aeruginosa*. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 11(40), 6906–6918.
<https://doi.org/10.1039/c3ob41422a>

Saint, S., & Chenoweth, C. E. (2003). Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 17(2), 411–432.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(03\)00011-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00011-4)

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>

Sinamo, N. (2022). *Prediksi Parameter Farmakokinetika Dan Toksisitas Senyawa Lignan Dan Steroid Litsea cubeba (Lour.) Pers Dengan PK-CSM TOOLS, SWISSADME, Dan PRO-TOX II*. Skripsi. Universitas Sumatra Utara Medan.

Siswandono. (2016). *Kimia Medisinal 1 Edisi 2*. Airlangga University Press.

Soegianto, L., Hertianni, T., & Pramono, S. (2016). Isolasi dan Identifikasi Zat Antibakteri dan Antikuorum Sensing dalam Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 212–218.

Suharna. (2012). *Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid Terhadap Penghambatan Enzim Tirosinase*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Alauddin

Makassar.

Sukumar, D., & Aparna, C. (2012). Phytochemical And Antibacterial Effect Of Delonix Elata. *International Journal of Scientific Research*, 3(1), 56–57. <https://doi.org/10.15373/22778179/jan2014/19>

Todar, K. (2020). *Pseudomonas aeruginosa*. Todar's Online Textbook of Bacteriology. <http://textbookofbacteriology.net/pseudomonas.html>

Warren, J. W. (2001). Catheter-associated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(4), 299–303. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00359-9](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00359-9)

Xia, D., Wu, X., Shi, J., Yang, Q., & Zhang, Y. (2011). Phenolic compounds from the edible seeds extract of Chinese Mei (*Prunus mume* Sieb. et Zucc) and their antimicrobial activity. *LWT - Food Science and Technology*, 44(1), 347–349. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.05.017>

Zeng, Y., Nikitkova, A., Abdelsalam, H., Li, J., & Xiao, J. (2019). Activity of quercetin and kaemferol against *Streptococcus mutans* biofilm. *Archives of Oral Biology*, 98, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.11.005>