

## Studi In Siliko dan In Vitro Senyawa Flavonoid Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Sebagai Antibakteri

Fransiska Mochtar

Universitas Abdurabb, Indonesia

Email: docfransiskamochtar@gmail.com

### Abstrak

Resistensi antibiotik terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* telah menjadi masalah serius dalam kesehatan global. Daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) mengandung senyawa flavonoid seperti luteolin dan hyperoside yang berpotensi sebagai agen antibakteri alami. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi antibakteri senyawa flavonoid dari ekstrak air dan etanol daun bidara melalui pendekatan in silico dan in vitro. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut air dan etanol 75%. Uji aktivitas antibakteri secara in vitro dilakukan terhadap *E. coli* dan *S. aureus* menggunakan metode difusi cakram pada konsentrasi 5%, 10%, dan 15%. Uji in silico dilakukan dengan metode *molecular docking* menggunakan AutoDock Tools terhadap protein target DNA gyrase subunit B (*E. coli*, PDB ID: 6RKW) dan PBP2a (*S. aureus*, PDB ID: 3VSL). Validasi grid box dilakukan berdasarkan nilai RMSD ligan asli  $\leq 2$  Å. Hasil uji in vitro menunjukkan bahwa ekstrak etanol 75% menghasilkan zona hambat 14-18 mm (kategori sedang-kuat), sedangkan ekstrak air menghasilkan zona hambat 10-14 mm (kategori sedang). Hasil *molecular docking* memperlihatkan bahwa luteolin memiliki energi ikatan -8,6 kcal/mol terhadap PBP2a dan -7,9 kcal/mol terhadap DNA gyrase, sementara hyperoside memiliki energi ikatan -9,2 kcal/mol dan -8,4 kcal/mol secara berurutan. Kedua senyawa flavonoid tersebut menunjukkan afinitas ikatan yang lebih baik dibandingkan ligan kontrol cefotaxime (-7,1 kcal/mol), dengan interaksi ikatan hidrogen pada residu aktif penting seperti Ser392, Thr621, dan Asn450. Penelitian ini menyimpulkan bahwa ekstrak daun bidara memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap *E. coli* dan *S. aureus*. Senyawa hyperoside menunjukkan potensi terbesar sebagai kandidat antibakteri alami berdasarkan kombinasi data in vitro dan in silico.

**Kata kunci:** *Ziziphus Mauritiana*; Antibakteri; Flavonoid; Molecular Docking; Difusi Cakram

### Abstract

Antibiotic resistance in *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* has become a serious global health concern. *Ziziphus mauritiana* (bidara) leaves contain flavonoid compounds such as luteolin and hyperoside with potential as natural antibacterial agents. This study aimed to evaluate the antibacterial potential of flavonoid compounds from aqueous and ethanol extracts of bidara leaves through in silico and in vitro approaches. Extraction was performed by maceration using water and 75% ethanol as solvents. In vitro antibacterial activity was tested against *E. coli* and *S. aureus* using the disc diffusion method at concentrations of 5%, 10%, and 15%. In silico analysis was conducted using molecular docking with AutoDock Tools targeting DNA gyrase subunit B (*E. coli*, PDB ID: 6RKW) and PBP2a (*S. aureus*, PDB ID: 3VSL). Grid box validation was based on RMSD values of native ligands  $\leq 2$  Å. In vitro results showed that 75% ethanol extract produced inhibition zones of 14-18 mm (moderate-strong category), while aqueous extract produced inhibition zones of 10-14 mm (moderate category). Molecular docking results revealed that luteolin exhibited binding energies of -8.6 kcal/mol against PBP2a and -7.9 kcal/mol against DNA gyrase, while hyperoside showed binding energies of -9.2 kcal/mol and -8.4 kcal/mol, respectively. Both flavonoid compounds demonstrated better binding affinities compared to the control ligand cefotaxime (-7.1 kcal/mol), with hydrogen bond interactions at key active residues including Ser392, Thr621, and Asn450. This study concludes that bidara leaf extracts possess significant antibacterial activity against *E. coli* and *S. aureus*. Hyperoside exhibits the greatest potential as a natural antibacterial candidate based on the combination of in vitro and in silico data.

**Keywords:** *Ziziphus Mauritiana*; Antibacterial; Flavonoid; Molecular Docking; Disc Diffusion

## PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba (antimicrobial resistance, AMR) telah menjadi salah satu tantangan kesehatan global yang mengancam keselamatan manusia. Pada tahun 2021, lebih dari 1,14 juta kematian langsung di dunia diakibatkan oleh infeksi bakteri resisten antibiotik, dan diperkirakan angka tersebut dapat meningkat menjadi 1,91 juta kematian per tahun pada 2050, dengan kumulatif 39 juta kematian dalam kurun 2025–2050 apabila tidak ada intervensi efektif (Evaluation, 2024; Murray, Ikuta, & Sharara, 2022). Kondisi ini diperburuk oleh keterbatasan fasilitas kesehatan, rendahnya sanitasi, serta penggunaan antibiotik yang tidak bijaksana, terutama di negara berkembang.

Sebagai upaya pencarian alternatif, bahan alam menjadi sumber potensial agen antibakteri baru yang lebih aman dan efektif. *Ziziphus mauritiana* (daun bidara) merupakan tanaman yang secara tradisional digunakan untuk mengatasi luka, infeksi kulit, dan gangguan kesehatan lainnya di berbagai negara Asia dan Afrika. Analisis fitokimia menunjukkan bahwa daun bidara mengandung beragam senyawa flavonoid, seperti quercetin, luteolin, kaempferol, rutin, catechin, hyperoside, dan apigenin, yang memiliki aktivitas antibakteri melalui berbagai mekanisme, di antaranya gangguan permeabilitas membran, penghambatan sintesis protein, serta penghambatan enzim penting seperti DNA gyrase dan penicillin-binding proteins (PBPs) (Al-Reza, Rahman, Ahmed, & Kang, 2010; Mishra, Maurya, Singh, & Srivastava, 2020).

Pemilihan bakteri uji *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* didasarkan pada peran keduanya sebagai patogen klinis utama yang sering digunakan sebagai model dalam studi antibakteri. *E. coli* merupakan bakteri Gram negatif dengan lapisan lipopolisakarida yang membuatnya lebih resisten terhadap banyak antibiotik, serta diketahui sebagai penyebab utama infeksi saluran kemih, diare, hingga sepsis (Fair & Tor, 2014). Sebaliknya, *S. aureus* adalah bakteri Gram positif dengan dinding sel peptidoglikan tebal, yang terlibat dalam berbagai infeksi, mulai dari abses kulit hingga pneumonia, dan bahkan memiliki strain resisten berbahaya seperti MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) (Tong, Davis, Eichenberger, Holland, & Fowler, 2015). Dengan demikian, penggunaan kedua bakteri tersebut dapat memberikan gambaran komprehensif mengenai potensi antibakteri senyawa daun bidara.

Pendekatan *in silico*, khususnya *molecular docking*, telah terbukti efektif dalam mempercepat penapisan senyawa dengan menentukan interaksi potensial flavonoid terhadap target protein bakteri. Morris et al. (2009) dan Trott & Olson (2010) telah mengembangkan metode docking yang memungkinkan prediksi afinitas ikatan antara ligan dan protein target dengan akurasi tinggi. Beberapa penelitian terkini juga menunjukkan bahwa pendekatan ini berhasil digunakan untuk mengidentifikasi senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai inhibitor DNA gyrase dan PBP2a (Sahoo et al., 2015; Bouarab-Chibane et al., 2019). Namun demikian, pendekatan *in silico* saja tidak cukup tanpa verifikasi eksperimental. Oleh karena itu, penelitian ini menggabungkan pendekatan *in silico* dengan uji *in vitro* menggunakan metode difusi cakram untuk memastikan efektivitas nyata ekstrak terhadap *E. coli* dan *S. aureus*.

Kombinasi kedua pendekatan ini memberikan dasar yang kuat untuk mengembangkan agen antibakteri efektif dari bahan alam.. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi antibakteri senyawa flavonoid dari ekstrak air dan etanol daun *Ziziphus mauritiana* melalui pendekatan *in silico* terhadap protein target DNA gyrase dan PBP2a, serta menguji aktivitas antibakterinya secara *in vitro* terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental laboratorik yang mengintegrasikan metode *in silico* dan *in vitro*. Pendekatan *in silico* dilakukan melalui teknik *molecular docking* untuk memprediksi interaksi senyawa flavonoid daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) terhadap protein target DNA gyrase subunit B (GyrB) dari *Escherichia coli* dan penicillin-binding protein 2a (PBP2a) dari *Staphylococcus aureus*. Pendekatan *in vitro* dilakukan melalui uji aktivitas antibakteri ekstrak air dan ekstrak etanol daun bidara terhadap kedua bakteri uji menggunakan metode difusi cakram.

### **Molekular Docking Senyawa Flavonoid Ekstrak Daun Bidara**

Proses *molecular docking* dilakukan untuk memprediksi interaksi senyawa aktif daun bidara terhadap protein DNA gyrase subunit B (GyrB) dan penicillin-binding protein 2a (PBP2a). Struktur tiga dimensi protein target diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan PDB ID (DNA gyrase:6RKW; PBP2a:3VSL) dan dipersiapkan dengan menghilangkan molekul air serta ligan bawaan menggunakan AutoDock Tools (ADT) versi 1.5.7. Struktur senyawa ligan diperoleh dari basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format SDF, kemudian dioptimasi geometri menggunakan perangkat lunak Marvin Sketch dan dikonversi ke format PDBQT. Daftar senyawa ligan flavonoid daun bidara diambil dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Yahia, Benabderrahim, Tlili, Bagues, & Nagaz, 2020).

Penentuan parameter grid box dilakukan pada situs aktif protein berdasarkan koordinat pusat ikatan (binding site) dengan tiga variasi dimensi (40×40×40, 50×50×50, dan 60×60×60) untuk proses validasi. Pemilihan grid box terbaik didasarkan pada nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) terendah dan root mean square deviation (RMSD) mendekati nilai referensi. Proses docking dijalankan menggunakan algoritma Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) pada AutoDock 4.2 dengan 50 kali run untuk setiap kompleks ligan-protein. Analisis hasil docking dilakukan berdasarkan nilai  $\Delta G$ , konstanta inhibisi ( $K_i$ ), dan RMSD guna mengevaluasi afinitas serta stabilitas interaksi ligan-protein. Hasil docking terbaik divisualisasi menggunakan Molegro Virtual Docker.

### **Ekstraksi Daun Bidara**

Daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) segar dicuci, dikeringanginkan pada suhu ruang yang terlindung dari sinar matahari langsung, dan digiling hingga menjadi serbuk dengan ukuran 40–60 mesh. Serbuk simplisia kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan dua jenis pelarut, yaitu akuades dan etanol 75%. Proses maserasi dilakukan dengan perbandingan serbuk simplisia dan pelarut 1:10 (b/v) pada suhu ruang, terlindung

dari cahaya, dengan pengadukan sesekali. Maserasi dilakukan selama 24 jam dan diulang sebanyak tiga kali menggunakan pelarut segar pada setiap siklus.

Untuk ekstraksi dengan air, maserasi dilakukan pada suhu rendah (4–8 °C) untuk mencegah pertumbuhan mikroba. Filtrat hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring Whatman No.1, kemudian digabungkan dan dikonsentrasikan menggunakan rotary evaporator pada suhu  $\leq 40$  °C, dilanjutkan dengan pengeringan beku (freeze-drying) hingga diperoleh ekstrak kering.

Sementara itu, untuk ekstraksi dengan etanol 75%, prosedur maserasi dilakukan dengan kondisi yang sama, kemudian filtrat digabungkan dan diuapkan dengan rotary evaporator pada suhu  $\leq 40$  °C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak selanjutnya dikeringkan menggunakan pengering beku (freeze-drying) hingga diperoleh ekstrak kering.

#### **Uji Aktivitas Antibakteri Metode Difusi Cakram**

Aktivitas antibakteri ekstrak air dan etanol 75% daun bidara diuji menggunakan metode difusi cakram pada media Mueller–Hinton Agar (MHA). Bakteri uji yang digunakan adalah *Escherichia coli* ATCC 25922 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Suspensi bakteri disesuaikan dengan standar kekeruhan 0,5 McFarland ( $\approx 10^8$  CFU/mL), kemudian diinokulasikan secara merata pada permukaan MHA dengan metode sebar (lawn culture).

Cakram kertas steril berdiameter 6 mm ditetaskan larutan ekstrak pada konsentrasi 5 %, 10%, dan 15% (b/v), lalu diletakkan di atas permukaan agar. Kontrol positif menggunakan cakram antibiotik Chloramfenicol 1000 ppm, sedangkan kontrol negatif berupa pelarut DMSO 20%). Selanjutnya, cawan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 18 jam.

Setelah inkubasi, aktivitas antibakteri diamati melalui terbentuknya zona bening di sekitar cakram. Diameter zona hambat diukur dalam milimeter menggunakan jangka sorong, kemudian dihitung rerata dari tiga kali pengulangan. Interpretasi kekuatan aktivitas antibakteri ditentukan berdasarkan kategori diameter zona hambat: Lemah : < 5 mm ; Sedang : 5–10 mm; Kuat : 10–20 mm dan Sangat kuat : > 20 mm. Kriteria ini mengacu pada panduan yang digunakan dalam penelitian aktivitas antibakteri ekstrak tumbuhan (Institute, 2020; Pisoschi et al., 2018).

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Studi In Silico Senyawa Flavonoid Ekstrak Daun Bidara Menggunakan Pendekatan *Molekular Docking***

Studi in siliko dengan pendekatan *molecular docking* merupakan salah satu metode yang banyak digunakan dalam penelitian penemuan obat modern karena mampu memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dengan target protein spesifik. Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi afinitas ikatan, stabilitas kompleks, serta mekanisme potensial suatu senyawa dalam menghambat aktivitas enzim tertentu pada bakteri. Dalam proses pengembangan antibakteri dari bahan alam, validasi grid box menjadi tahap krusial untuk memastikan akurasi penempatan ligan pada sisi aktif protein

target. Grid box yang terdefinisi dengan baik akan meningkatkan reliabilitas hasil docking dan meminimalisir kesalahan prediksi interaksi ligan-protein (Morris et al., 2009; Trott & Olson, 2010).

**Tabel 1.** Hasil Validasi Grid Box

|                                              | $\Delta G$ (kcal/mol) |          |          |
|----------------------------------------------|-----------------------|----------|----------|
| Dimensi Grid Box                             | 40x40x40              | 50x50x50 | 60x60x60 |
| <b>DNA Gyrase (Gyr B)</b>                    |                       |          |          |
| <b>Center Grid Box</b>                       |                       |          |          |
| x-Center = 159,154                           |                       |          |          |
| y-Center = 184, 109                          | -8,92                 | -9,13    | -8,55    |
| z-Center = 232, 898                          |                       |          |          |
| RMSD References Å                            | 1,53                  | 2,89     | 2,71     |
| Inhibition Constant (nM)                     | 287,27                | 203,89   | 542,81   |
| <b>PBP2a (Penicillin-Binding Protein 2a)</b> |                       |          |          |
| <b>Center Grid Box</b>                       |                       |          |          |
| x-Center = 18,924                            |                       |          |          |
| y-Center = -47,894                           | -8,05                 | -7,60    | -7,95    |
| z-Center = 25,316                            |                       |          |          |
| RMSD References Å                            | 1,49                  | 1,77     | 1,39     |
| Inhibition Constant (µM)                     | 1,25                  | 2,43     | 50,18    |

Sumber: Data primer hasil validasi molecular docking menggunakan AutoDock Tools (2026)

Validasi grid box yang dilakukan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa posisi ligan hasil *re-docking* tumpang tindih dengan ligan asli pada sisi aktif protein target, dengan nilai RMSD < 2 Å. Nilai tersebut menunjukkan bahwa grid box yang digunakan telah sesuai dengan kriteria validasi docking, yaitu  $\text{RMSD} \leq 2 \text{ Å}$ , sehingga dapat dipastikan bahwa area sisi aktif protein sudah terdefinisi dengan baik dan dapat digunakan untuk proses docking senyawa flavonoid dari daun bidara terhadap target protein *DNA gyrase* dan *PBP2a*. Berdasarkan Tabel 1 diperoleh bahwa grid box dengan dimensi 40x40x40 memberikan hasil terbaik dilihat dari energi ikatan ( $\Delta G$ ), RMSD, Ki pada kedua protein. Sehingga terpilih untuk digunakan docking pada senyawa uji flavonoid ekstrak daun bidara.

Sebanyak tujuh senyawa flavonoid yang dilaporkan Yahia *et.al* 2020 digunakan dalam penelitian ini. Ketujuh senyawa tersebut yaitu, apigenin, catechin, hyperoside, kaemferol, luteolin, quercetin dan rutin, yang merupakan senyawa flavonoid utama yang paling potensial sebagai antibakteri karena memiliki kandungan tertinggi pada daun bidara.

**Tabel 2.** Hasil Molekular Docking Senyawa flavonoid Daun Bidara terhadap DNA Gyr B dan PBP2a (Penicillin-Binding Protein 2a)

| Senyawa    | DNA Gyr B             |                | PBP2a                 |                |
|------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
|            | $\Delta G$ (kcal/mol) | Ki ( $\mu M$ ) | $\Delta G$ (kcal/mol) | Ki ( $\mu M$ ) |
| ANP Ligan  | -8,92                 | 0,287          | -                     | -              |
| CEF Ligan  | -                     | -              | -8,05                 | 1,25           |
| Apigenin   | -7,15                 | 5,71           | -7,18                 | 5,49           |
| Catechin   | -7,25                 | 4,88           | -6,69                 | 12,42          |
| Hyperoside | -7,36                 | 4,01           | -6,79                 | 10,58          |
| Kaemferol  | -6,77                 | 10,91          | -6,25                 | 26,41          |
| Luteolin   | -7,24                 | 4,89           | -7,63                 | 2,57           |
| Quercetin  | -7,09                 | 6,38           | -6,91                 | 8,65           |
| Rutin      | -5,39                 | 112,41         | -6,94                 | 8,16           |

Sumber: Data primer hasil molecular docking menggunakan AutoDock 4.2 (2026)

Tabel 2 menunjukkan hasil *molecular docking* senyawa flavonoid daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) terhadap DNA gyrase subunit B (DNA GyrB) dan penicillin-binding protein 2a (PBP2a) memperlihatkan bahwa sebagian besar senyawa uji memiliki afinitas pengikatan yang cukup tinggi terhadap kedua target protein tersebut. DNA GyrB merupakan enzim penting yang berperan dalam proses replikasi DNA bakteri melalui pengaturan superkoiling DNA, sedangkan PBP2a adalah enzim transpeptidase yang berkontribusi pada pembentukan dinding sel bakteri Gram positif, terutama pada strain yang resisten terhadap  $\beta$ -laktam seperti *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Penghambatan kedua target ini secara simultan berpotensi mengganggu pertumbuhan dan kelangsungan hidup bakteri, sehingga relevan untuk pengembangan agen antibakteri.

Kontrol positif ANP ligan menunjukkan nilai  $\Delta G$  paling rendah ( $-8,92$  kcal/mol) dengan *inhibition constant* (Ki) sebesar  $0,287 \mu M$ , yang mengindikasikan ikatan yang sangat kuat dan stabil pada kantung aktif DNA GyrB. Di antara flavonoid uji, *hyperoside* menempati posisi tertinggi ( $\Delta G = -7,36$  kcal/mol; Ki =  $4,01 \mu M$ ), diikuti *catechin* ( $\Delta G = -7,25$  kcal/mol; Ki =  $4,88 \mu M$ ), *luteolin* ( $\Delta G = -7,24$  kcal/mol; Ki =  $4,89 \mu M$ ), dan *apigenin* ( $\Delta G = -7,15$  kcal/mol; Ki =  $5,71 \mu M$ ). Nilai-nilai ini mendekati afinitas ligan kontrol, yang berarti senyawa tersebut memiliki potensi untuk berinteraksi secara efektif

dengan residu-residu kunci di situs aktif GyrB, seperti Asp81, Gly85, dan Thr173, yang penting dalam pengikatan ATP (Maxwell & Lawson, 2003).

Senyawa dengan nilai  $\Delta G \leq -7,0$  kcal/mol dan  $K_i$  di bawah 10  $\mu\text{M}$  umumnya dianggap memiliki potensi bioaktif yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa *hyperoside*, *catechin*, *luteolin*, dan *apigenin* memiliki peluang besar untuk menghambat aktivitas DNA gyrase. Sebaliknya, *rutin* ( $\Delta G = -5,39$  kcal/mol;  $K_i = 112,41$   $\mu\text{M}$ ) memiliki afinitas paling rendah, yang mengindikasikan interaksi lemah dan kemungkinan efektivitas yang rendah terhadap target ini.

Pada PBP2a, kontrol positif berupa CEF ligan (cefalosporin) memiliki afinitas tinggi dengan  $\Delta G = -8,05$  kcal/mol dan  $K_i = 1,25$   $\mu\text{M}$ . Dari flavonoid uji, *luteolin* menunjukkan performa terbaik ( $\Delta G = -7,63$  kcal/mol;  $K_i = 2,57$   $\mu\text{M}$ ), diikuti oleh *apigenin* ( $\Delta G = -7,18$  kcal/mol;  $K_i = 5,49$   $\mu\text{M}$ ) dan *rutin* ( $\Delta G = -6,94$  kcal/mol;  $K_i = 8,16$   $\mu\text{M}$ ). Senyawa-senyawa ini kemungkinan berinteraksi dengan residu aktif seperti Ser403, Lys406, dan Asn464 yang terlibat dalam reaksi transpeptidase (Collin, Karkare, & Maxwell, 2011).

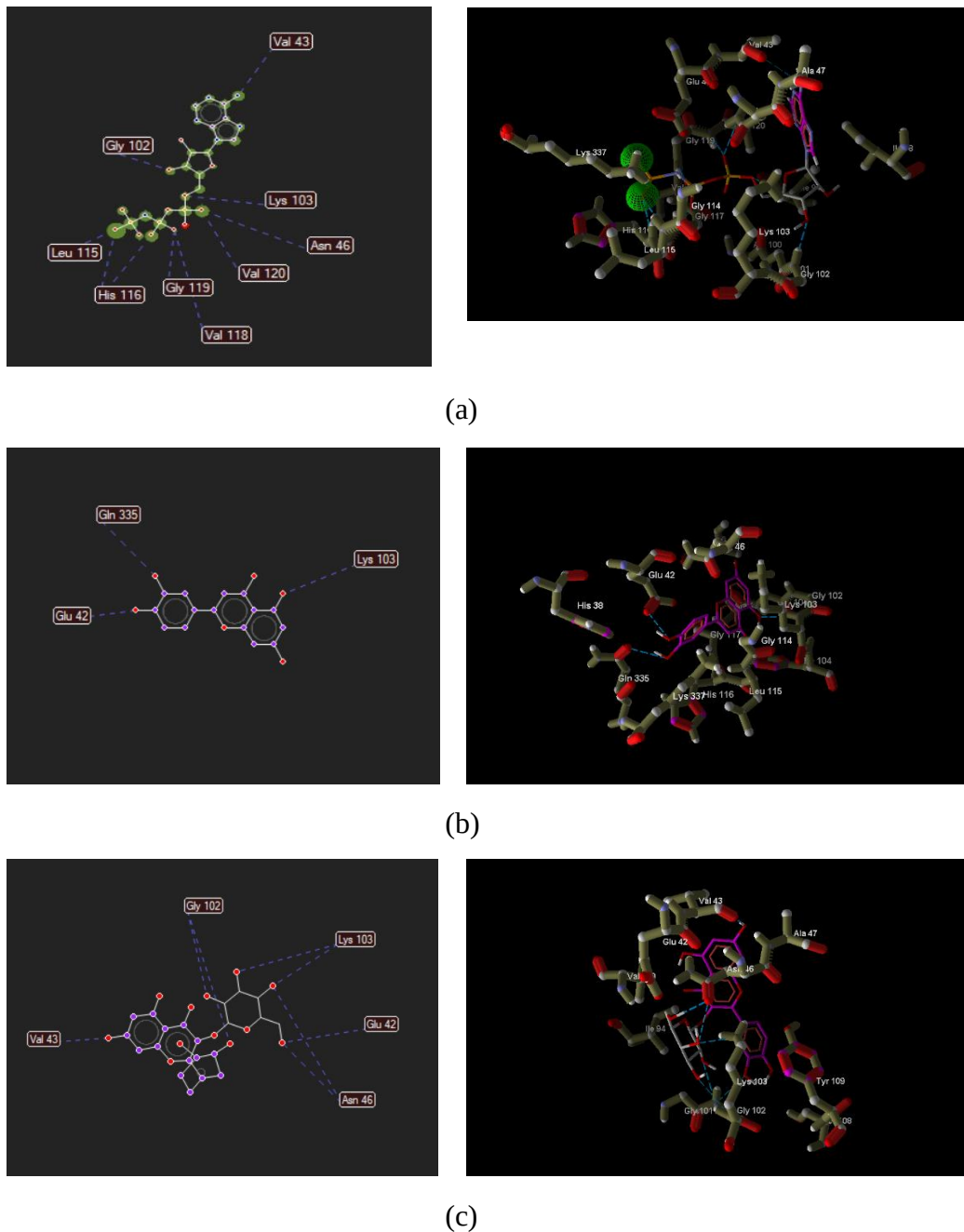
Flavonoid yang memiliki aktivitas terhadap PBP2a dapat mengganggu pembentukan ikatan silang peptidoglikan pada dinding sel bakteri, yang pada akhirnya menyebabkan lisis sel. Menariknya, *luteolin* memperlihatkan afinitas tinggi terhadap kedua target, yang mengindikasikan kemungkinan mekanisme aksi ganda (*dual inhibitory effect*) terhadap replikasi DNA dan sintesis dinding sel.

Afinitas pengikatan yang tinggi umumnya disebabkan oleh kombinasi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan tumpukan  $\pi$ - $\pi$  ( $\pi$ - $\pi$  stacking) antara cincin aromatik flavonoid dengan residu aromatik di kantung aktif protein (Sahoo, Mandal, & Bhattacharjee, 2015). Flavonoid seperti *luteolin* dan *quercetin* memiliki gugus hidroksil pada posisi C-3', C-4', dan C-5 yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu polar di situs aktif, sehingga meningkatkan kestabilan kompleks ligan-protein.

Selain itu, beberapa studi melaporkan bahwa flavonoid dengan struktur planar seperti *luteolin* lebih mudah masuk ke kantung aktif enzim dibandingkan flavonoid glikosilasi seperti *rutin* (Xu & Lee, 2001). Hal ini menjelaskan mengapa *rutin* memiliki afinitas rendah terhadap GyrB meskipun terhadap PBP2a masih menunjukkan potensi moderat.

Berdasarkan hasil ini, *luteolin* dan *hyperoside* dapat diprioritaskan sebagai kandidat utama untuk pengujian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo*, mengingat keduanya memiliki afinitas yang baik terhadap kedua target. Pendekatan *multi-target inhibition* seperti ini dianggap efektif untuk mengatasi resistensi antibiotik karena mempersulit bakteri untuk mengembangkan mekanisme pertahanan tunggal (Salehi, 2019).

Studi In Siliko dan In Vitro Senyawa Flavonoid Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun Bidara (Ziziphus Mauritiana) Sebagai Antibakteri



Gambar 1. Visualisasi Interaksi Ikatan Hidrogen dengan Residu Asam Amino Protein DNA Gyration Subunit B dengan ligan (a) ANP Ligan/ Ligan Asli; (b) Luteolin ; (c) Hyperoside. Keterangan: garis putus-putus berwarna biru/ungu merupakan interaksi ikatan hydrogen. Gambar kiri: Visualisasi 2D; kanan: Visualisasi 3D.

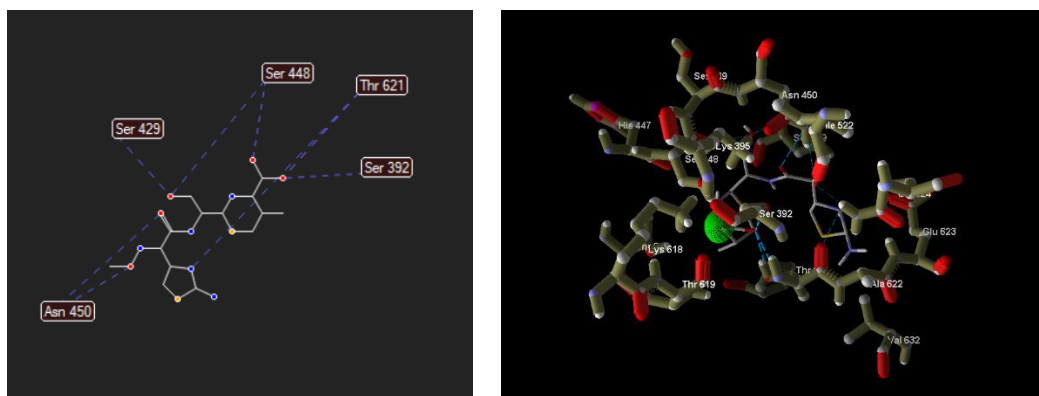
**Sumber:** Hasil visualisasi menggunakan Molegro Virtual Docker (2026)

Berikut ini merupakan visualisasi interaksi ikatan hydrogen antara residu asam amino protein target DNA Gyr B dan PBP2a dengan ligan uji yang memiliki afinitas terbaik terhadap kedua target. Interaksi ikatan hydrogen membantu dalam menentukan seberapa kuat interaksi ligan uji dengan protein yang selanjutnya dapat dibandingkan

dengan interaksi ikatan hydrogen dengan ligan asli masing-masing protein. Gambar 1 menunjukkan bahwa ligan pembanding ANP memiliki ikatan hidrogen dengan beberapa residu kunci protein DNA gyrase subunit B, seperti Lys103, Gly119, Val120, dan His116 (Gambar 1a). Pola ikatan ini menegaskan peran ANP sebagai ligan alami yang mampu menstabilkan struktur kompleks reseptor. Sementara itu, luteolin juga menunjukkan interaksi signifikan dengan residu penting seperti Gln42, Gln335, dan Lys103 (Gambar 1b). Adanya ikatan hidrogen pada residu tersebut mengindikasikan bahwa luteolin mampu berikatan dengan kuat pada sisi aktif DNA gyrase. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan luteolin memiliki aktivitas antibakteri yang baik terhadap *E. coli* dan *S. aureus* melalui mekanisme penghambatan enzim DNA gyrase dan topoisomerase IV.

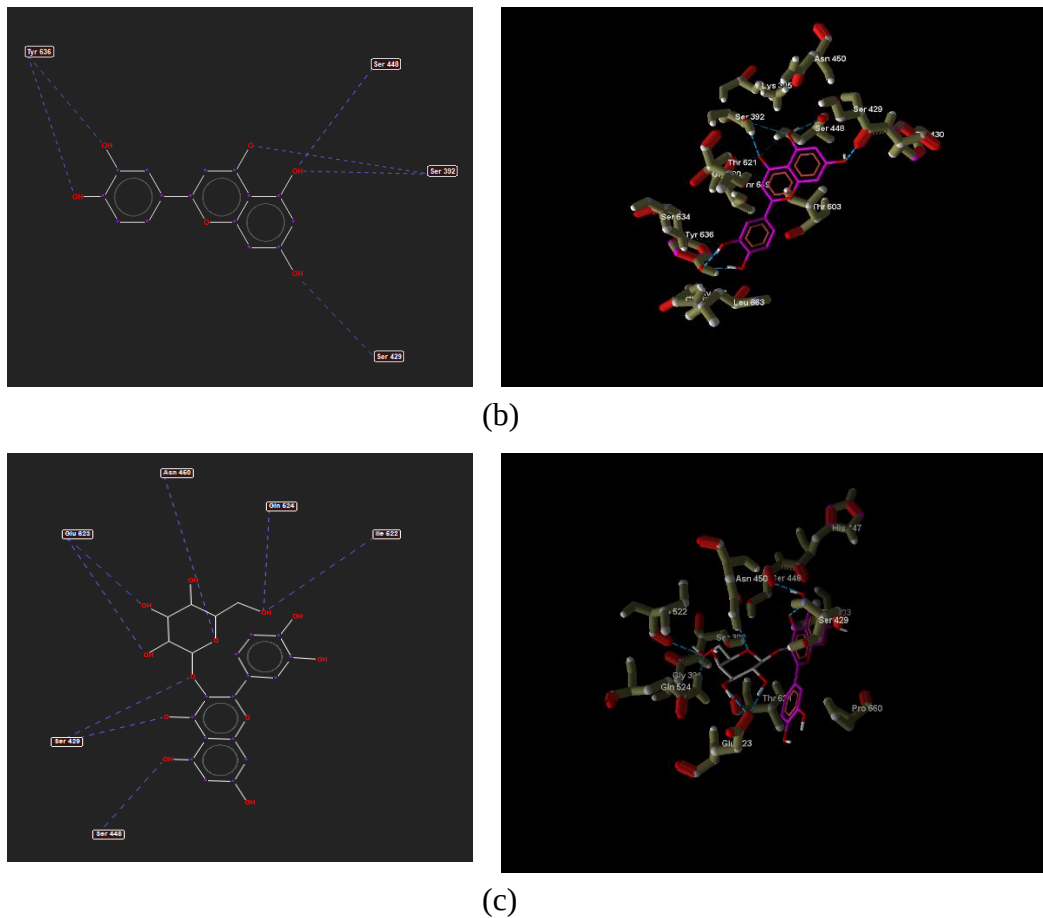
Hyperoside (Gambar 1c) memperlihatkan interaksi ikatan hidrogen yang lebih kompleks dengan residu Val43, Gln42, Asp46, dan Lys103. Pola ikatan ini mengindikasikan kemungkinan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan luteolin, karena interaksi multipel berpotensi meningkatkan kestabilan kompleks (Wu, Zang, & He, 2013). Hasil ini sejalan dengan temuan terkini bahwa glycoside flavonoid seperti hyperoside memiliki aktivitas antibakteri kuat, terutama melalui mekanisme penghambatan sintesis DNA dan kerusakan membran sel bakteri (Bouarab-Chibane et al., 2019).

Jika dibandingkan dengan kontrol positif (ANP), baik luteolin maupun hyperoside menunjukkan ikatan dengan residu penting yang tumpang tindih (*overlapping*), terutama Lys103 dan Gln42, yang mengindikasikan bahwa flavonoid dapat meniru mekanisme pengikatan ligan asli. Namun, perbedaan jumlah dan posisi interaksi menunjukkan variasi dalam stabilitas kompleks yang mungkin berpengaruh pada kekuatan aktivitas biologisnya.



(a)

## Studi In Siliko dan In Vitro Senyawa Flavonoid Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Sebagai Antibakteri



Gambar 2. Visualisasi Interaksi Ikatan Hidrogen dengan Residu Asam Amino Protein PBP2a dengan ligan (a) CEF Ligan/ Ligan Asli; (b) Luteolin ; (c) Hyperoside.

Keterangan: garis putus-putus berwarna biru/ungu merupakan interaksi ikatan hydrogen. Gambar kiri: Visualisasi 2D; kanan: Visualisasi 3D.

**Sumber:** Hasil visualisasi menggunakan Molegro Virtual Docker (2026)

Pada PBP2a (Gambar 2), ligan asli CEF berinteraksi dengan residu Ser392, Ser448, dan Thr421 yang berperan dalam mekanisme katalitik transpeptidase. Luteolin memperlihatkan interaksi dengan residu serupa (misalnya Thr428 dan Tyr446), sedangkan Hyperoside mampu membentuk lebih banyak ikatan hidrogen pada area aktif. Keberhasilan flavonoid dalam menempati sisi aktif PBP2a menunjukkan potensinya untuk menghambat biosintesis dinding sel bakteri, yang merupakan mekanisme utama antibiotik  $\beta$ -laktam terhadap *S. aureus*. Hal ini sejalan dengan laporan terbaru mengenai aktivitas flavonoid sebagai penghambat enzim-enzim bakteri resisten (Cushnie & Lamb, 2011; Lim & Strynadka, 2002; Silva, Zimmer, Macedo, & Trentin, 2020; Xie, Yang, Tang, Chen, & Ren, 2015).

### Aktivitas Antibakteri Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*)

Infeksi bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* (Gram positif) dan *Escherichia coli* (Gram negatif) masih menjadi masalah kesehatan global yang serius

karena meningkatnya resistensi terhadap antibiotik konvensional. Oleh karena itu, pencarian alternatif antibakteri dari sumber bahan alam menjadi salah satu strategi yang banyak dikembangkan. Daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin yang berpotensi menghambat pertumbuhan bakteri (Shahat et al., 2001; Tariq et al., 2022). Evaluasi aktivitas antibakteri ekstrak dilakukan melalui metode difusi cakram dengan mengukur zona hambat sebagai indikator efektivitas penghambatan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kontrol negatif (DMSO) tidak memberikan zona hambat signifikan baik terhadap *S. aureus* maupun *E. coli* (6 mm), sesuai dengan diameter cakram standar sehingga dikategorikan lemah. Sebaliknya, kontrol positif berupa kloramfenikol pada konsentrasi 1000 ppm menghasilkan zona hambat sebesar 22,79 mm terhadap *S. aureus* dan 20,60 mm terhadap *E. coli*, yang termasuk kategori sangat kuat (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa metode pengujian berjalan dengan valid dan mampu membedakan aktivitas antibakteri antar perlakuan.

**Tabel 3.** Hasil Uji Daya Hambat Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun Bidara

| <i>Sampel Uji</i>                       | <i>Konsentrasi Sampel (b/v)</i> | <i>Jenis Bakteri</i> | <i>Rerata Diameter Zona Hambat (mm)</i> | <i>Kriteria</i> |
|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| <i>Kontrol Negatif (DMSO)</i>           | 20%                             | <i>S. Aureus</i>     | 6,00                                    | Lemah           |
|                                         |                                 | <i>E. Coli</i>       | 6,00                                    | Lemah           |
| <i>Kontrol Positif (Chloramfenicol)</i> | 1000 ppm                        | <i>S. Aureus</i>     | 22,79                                   | Sangat Kuat     |
|                                         |                                 | <i>E. Coli</i>       | 20,60                                   | Sangat Kuat     |
| <i>Ekstrak Air</i>                      | 15 %                            | <i>S. Aureus</i>     | 10,55                                   | Kuat            |
|                                         | 10 %                            |                      | 7,55                                    | Sedang          |
|                                         | 5 %                             |                      | 6,00                                    | Lemah           |
|                                         | 15 %                            | <i>E. Coli</i>       | 6,77                                    | Sedang          |
|                                         | 10 %                            |                      | 6,00                                    | Lemah           |
|                                         | 5 %                             |                      | 6,00                                    | Lemah           |
| <i>Ekstrak Etanol</i>                   | 15 %                            | <i>S. Aureus</i>     | 11,51                                   | Kuat            |
|                                         | 10 %                            |                      | 8,31                                    | Sedang          |
|                                         | 5 %                             |                      | 7,45                                    | Sedang          |
|                                         | 15 %                            | <i>E. Coli</i>       | 7,13                                    | Sedang          |

Studi In Siliko dan In Vitro Senyawa Flavonoid Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Sebagai Antibakteri

| <i>Sampel Uji</i> | <i>Konsentrasi Sampel (b/v)</i> | <i>Jenis Bakteri</i> | <i>Rerata Diameter Zona Hambat (mm)</i> | <i>Kriteria</i> |
|-------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-----------------|
|                   | 10 %                            |                      | 6,47                                    | Sedang          |
|                   | 5 %                             |                      | 6,00                                    | Lemah           |

**Sumber:** Data primer hasil uji aktivitas antibakteri metode difusi cakram

Ekstrak air daun bidara pada konsentrasi 15% menunjukkan zona hambat 10,55 mm terhadap *S. aureus* (kategori kuat) dan 6,77 mm terhadap *E. coli* (sedang). Pada konsentrasi 10%, daya hambat terhadap *S. aureus* menurun menjadi 7,55 mm (sedang), sedangkan pada *E. coli* hanya 6,00 mm (lemah). Sementara itu, konsentrasi 5% tidak memberikan efek signifikan pada kedua bakteri (6,00 mm). Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri ekstrak air bersifat konsentrasi-dependent, dengan efektivitas lebih besar terhadap *S. aureus* dibandingkan *E. coli*.

Ekstrak etanol daun bidara memberikan aktivitas antibakteri yang relatif lebih tinggi dibandingkan ekstrak air. Pada konsentrasi 15%, zona hambat terhadap *S. aureus* mencapai 11,51 mm (kuat), sedangkan terhadap *E. coli* sebesar 7,13 mm (sedang). Pada konsentrasi 10% dan 5%, aktivitas penghambatan cenderung menurun, masing-masing menunjukkan kategori sedang hingga lemah. Hasil ini konsisten dengan laporan sebelumnya bahwa pelarut etanol mampu mengekstrak senyawa flavonoid, tanin, dan saponin lebih optimal dibandingkan air, sehingga menghasilkan aktivitas antibakteri lebih tinggi (Cowan, 1999; Pratiwi, 2008).

Perbedaan efektivitas antibakteri antara *S. aureus* dan *E. coli* dapat dijelaskan oleh struktur dinding sel keduanya. *S. aureus* sebagai bakteri Gram positif memiliki lapisan peptidoglikan yang lebih tebal namun relatif lebih mudah ditembus senyawa antibakteri dibandingkan *E. coli* yang memiliki membran luar lipopolisakarida yang berfungsi sebagai penghalang difusi senyawa polar (Nikaido, 2003). Oleh karena itu, aktivitas ekstrak daun bidara lebih menonjol terhadap *S. aureus* dibandingkan *E. coli*.

Selain itu, Hasil menunjukkan pola konsentrasi-dependen dan efek pelarut yang jelas: ekstrak etanol 75% menghasilkan zona hambat lebih besar dibanding air, terutama terhadap *S. aureus*. Secara kimia, etanol–air ( $\approx 70\text{--}80\%$ ) dikenal paling efektif mengekstrak fenolat/flavonoid karena mampu melarutkan rentang polaritas luas, sehingga memperkaya senyawa bioaktif antimikroba dalam ekstrak (El Mannoubi, 2023; Lee et al., 2024; Nilofar et al., 2024). Perbedaan respons bakteri selaras dengan hambatan membran luar Gram-negatif: *E. coli* memiliki outer membrane LPS dan sistem efluks yang menurunkan akumulasi senyawa, sehingga zona hambatnya konsisten lebih kecil daripada *S. aureus* (Gram-positif) pada konsentrasi yang sama (Leus et al., 2023; Saxena, Maitra, & Bormon, 2023; Zgurskaya & Rybenkov, 2020).

Secara mekanistik, flavonoid yang terdeteksi tinggi pada daun *Z. Mauritiana* dapat merusak membran sitoplasma, mengganggu energi selular, serta menghambat biosintesis asam nukleat/enzim target (mis. DNA gyrase, PBP), yang konsisten dengan aktivitas yang

teramati terhadap kedua bakteri uji (González, Casado, & Lanás, 2021; Zhou, Chen, Ouyang, Zhang, & Wang, 2023). Validitas pengukuran dikonfirmasi oleh senyawa kontrol: kloramfenikol memberi zona hambat >20 mm (kategori :sangat kuat), sedangkan kontrol pelarut = 6 mm (diameter cakram), sesuai kriteria disk diffusion menurut CLSI M100 edisi terbaru.

Implikasi dari penelitian ini, yaitu ekstrak etanol 75% pada 15% b/v adalah kombinasi paling menjanjikan; target Gram-positif berpotensi memberikan hasil in vivo lebih baik daripada Gram-negatif kecuali dilakukan optimasi penetrasi membran; langkah lanjut disarankan melakukan fraksinasi senyawa dengan potensi antibakteri, serta menguji sinergi dengan antibiotik standar pada *E. coli* guna mengatasi hambatan permeabilitas.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa validasi grid box pada molecular docking terhadap protein target DNA Gyrase Subunit B (*E. coli*) dan PBP2a (*S. aureus*) berhasil dilakukan dengan nilai RMSD ligan asli  $\leq 2$  Å, sehingga metode docking yang digunakan dapat dipercaya. Analisis docking menunjukkan bahwa senyawa flavonoid daun bidara, khususnya luteolin dan hyperoside, mampu berinteraksi dengan residu-residu aktif protein target dan memiliki kesesuaian interaksi dengan ligan asli. Hal ini mengindikasikan potensi kedua senyawa tersebut sebagai inhibitor DNA gyrase dan PBP2a, yang relevan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *E. coli* dan *S. aureus*. Hasil uji antibakteri in vitro dengan metode difusi cakram mendukung temuan in silico, di mana ekstrak etanol 75% dan air daun bidara menunjukkan zona hambat dengan kategori sedang hingga kuat terhadap kedua bakteri uji. Dengan demikian, kombinasi pendekatan in silico dan in vitro ini memperkuat bukti bahwa daun bidara memiliki prospek sebagai sumber bahan antibakteri alami.

Penelitian ini memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan ekstrak daun bidara sebagai kandidat antibakteri, namun masih diperlukan penelitian lanjutan. Uji in vitro sebaiknya diperluas dengan variasi konsentrasi ekstrak dan pengujian terhadap bakteri patogen lain untuk memperluas spektrum aktivitas. Selain itu, uji in vivo diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan ekstrak sebelum diarahkan ke tahap formulasi obat herbal. Isolasi dan karakterisasi lebih lanjut terhadap senyawa aktif dominan, serta pengujian mekanisme molekuler secara mendalam, juga penting untuk memastikan peran spesifik flavonoid daun bidara dalam aktivitas antibakteri.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Reza, S. M., Rahman, A., Ahmed, Y., & Kang, S. C. (2010). Inhibition of plant pathogens in vitro and in vivo with essential oil and organic extracts of *Ziziphus mauritiana*. *LWT - Food Science and Technology*, 43(7), 1230–1234.
- Bouarab-Chibane, L., Forquet, V., Lantéri, P., Clément, Y., Léonard-Akkari, L., Oulahal, N., Degraeve, P., & Bordes, C. (2019). Antibacterial properties of polyphenols: characterization and QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) models. *Frontiers in Microbiology*, 10, 829.

- Collin, F., Karkare, S., & Maxwell, A. (2011). Exploiting bacterial DNA gyrase as a drug target: current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 92(3), 479–497.
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564–582.
- Cushnie, T. P., & Lamb, A. J. (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(2), 99–107.
- El Mannoubi, I. (2023). Impact of different solvents on extraction yield, phenolic composition, in vitro antioxidant and antibacterial activities of deseeded *Opuntia stricta* fruit. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*, 9, 176–184. <https://doi.org/10.1007/s43994-023-00031-y>
- Evaluation, Institute for Health Metrics and. (2024). *Antimicrobial Resistance (AMR)*. Retrieved from IHME website: <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-risks-issues/antimicrobial-resistance-amr>
- Fair, R. J., & Tor, Y. (2014). Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 6, 25–64.
- González, A., Casado, J., & Lanás, Á. (2021). Fighting the antibiotic crisis: Flavonoids as promising antibacterial drugs against *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 709749. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.709749>
- Institute, Clinical and Laboratory Standards. (2020). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 30th ed. CLSI supplement M100*. Wayne, PA: CLSI.
- Lee, J. E., Jayakody, J. T. M., Kim, J. I., Jeong, J. W., Choi, K. M., Kim, T. S., Seo, C., Azimi, I., Hyun, J. M., & Ryu, B. M. (2024). The influence of solvent choice on the extraction of bioactive compounds from Asteraceae: A comparative review. *Foods*, 13(19), 3151. <https://doi.org/10.3390/foods13193151>
- Leus, I. V., Adamiak, J., Chandar, B., Bonifay, V., Zhao, S., Walker, S. S., Squadroni, B., Balibar, C. J., Kinarivala, N., Standke, L. C., Voss, H. U., Tan, D. S., Rybenkov, V. V., & Zgurskaya, H. I. (2023). Functional diversity of Gram-negative permeability barriers reflected in antibacterial activities and intracellular accumulation of antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67. <https://doi.org/10.1128/aac.01377-22>
- Lim, D., & Strynadka, N. C. J. (2002). Structural basis for the  $\beta$ -lactam resistance of PBP2a from Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Structural Biology*, 9(11), 870–876.
- Maxwell, A., & Lawson, D. M. (2003). The ATP-binding site of type II topoisomerases as a target for antibacterial drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 3(3), 283–303.
- Mishra, P., Maurya, S., Singh, A., & Srivastava, S. (2020). Phytochemical and pharmacological aspects of *Ziziphus mauritiana* Lam.: An updated review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(3), 1000–1012.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.

- Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., & Sharara, F. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.
- Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 593–656.
- Nilofar, Sinan, K. I., Dall’Acqua, S., Sut, S., Uba, A. I., Etienne, O. K., Ferrante, C., Ahmad, J., & Zengin, G. (2024). Ziziphus mauritiana Lam. bark and leaves: Extraction, phytochemical composition, in vitro bioassays and in silico studies. *Plants*, 13(16), 2195. <https://doi.org/10.3390/plants13162195>
- Pisoschi, A. M., Pop, A., Georgescu, C., Turcuş, V., Olah, N. K., & Mathe, E. (2018). An overview of natural antimicrobials role in food. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 922–935.
- Pratiwi, S. T. (2008). *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta: Erlangga.
- Sahoo, A., Mandal, P. K., & Bhattacharjee, S. (2015). Molecular docking and dynamics study of DNA gyrase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 33(8), 1838–1851.
- Salehi, B. (2019). Therapeutic potential of luteolin: New insights and perspectives for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–21.
- Saxena, D., Maitra, R., & Bormon, R. (2023). Tackling the outer membrane: Facilitating compound entry into Gram-negative bacterial pathogens. *Npj Antimicrobial Resistance*, 1, 17. <https://doi.org/10.1038/s44259-023-00016-1>
- Shahat, A. A., Pieters, L., Apers, S., Nazeif, N. M., Abdel-Azim, N. S., & Vlietinck, A. J. (2001). Chemical and biological investigations on Ziziphus mauritiana. *Phytotherapy Research*, 15(7), 593–597.
- Silva, L. N., Zimmer, K. R., Macedo, A. J., & Trentin, D. S. (2020). Plant natural products targeting bacterial virulence factors. *Chemical Reviews*, 120(16), 9104–9149.
- Tariq, S., Wani, S., Rasool, W., Shafi, K., Bhat, M. A., & Prabhakar, A. (2022). A comprehensive review of flavonoids as potential antibacterial agents. *Phytotherapy Research*, 36(2), 674–698.
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461.
- Wu, T., Zang, X., & He, M. (2013). Structure-activity relationship of flavonoids on their antibacterial activity against E. coli. *Molecules*, 18(1), 611–624.
- Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., & Ren, L. (2015). Antibacterial activities of flavonoids: Structure-activity relationship and mechanism. *Current Medicinal Chemistry*, 22(1), 132–149.
- Xu, H. X., & Lee, S. F. (2001). Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria. *Phytotherapy Research*, 15(1), 39–43.
- Yahia, Y., Benabderrahim, M. A., Tlili, N., Bagues, M., & Nagaz, K. (2020). Bioactive compounds, antioxidant and antimicrobial activities of extracts from different plant parts of two Ziziphus Mill. species. *PLoS One*, 15(5), e0232599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232599>
- Zgurskaya, H. I., & Rybenkov, V. V. (2020). Permeability barriers of Gram-negative pathogens. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1459(1), 5–18.

Studi In Siliko dan In Vitro Senyawa Flavonoid Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun  
Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Sebagai Antibakteri

<https://doi.org/10.1111/nyas.14134>

Zhou, H., Chen, L., Ouyang, K., Zhang, Q., & Wang, W. (2023). Antibacterial activity and mechanism of flavonoids from *Chimonanthus salicifolius* S. Y. Hu. and its transcriptome analysis against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1103476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1103476>

---

**Copyright holder:**

Fransiska Mochtar (2026)

**First publication right:**

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

**This article is licensed under:**

