

## Studi *In Silico* : Aktivitas Antibakteri Senyawa Resveratrol Terhadap Bakteri *Salmonella typhi* Penyebab Demam Tifoid

Jonathan Cavin Ezra Sinaga<sup>1\*</sup>, Maureen Kumaunang<sup>1</sup>, Paulix Tuther<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi

\* Email: jonathansinaga1569@gmail.com

### ABSTRAK

Demam tifoid merupakan salah satu penyakit infeksi yang menyerang sistem pencernaan oleh adanya aktivitas bakteri *Salmonella typhi*. Pengobatan demam tifoid menggunakan antibiotik yang dapat menimbulkan resistensi bakteri, sehingga penemuan senyawa sebagai alternatif obat demam tifoid masih terus dikembangkan hingga saat ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan senyawa resveratrol terhadap pertumbuhan dari bakteri *Salmonella typhi*. Jenis penelitian ini menggunakan metode penelitian penambatan molekul (*molecule docking*). Hasil dari *molecular docking* didapatkan *binding affinity* interaksi ligan dan reseptor yaitu -7.8 kkal/mol, maka senyawa resveratrol dapat sebagai penghambat bakteri *Salmonella typhi*.

Kata Kunci: Demam tifoid, DNA gyrase, *molecular docking*, resveratrol

### ABSTRACT

Typhoid fever is an infectious disease that attacks the digestive system due to the activity of *Salmonella typhi* bacteria. Treatment of typhoid fever uses antibiotics which can cause bacterial resistance, so the discovery of compounds as alternative drugs for typhoid fever is still being developed today. This research aims to determine the effect of anchoring the resveratrol compound on the growth of *Salmonella typhi* bacteria. This type of research uses the molecular docking research method. The results of molecular docking showed that the binding affinity of the ligand and receptor interaction was -7.8 kcal/mol, so the resveratrol compound could act as an inhibitor for *Salmonella typhi* bacteria.

Keywords: Typhoid fever, DNA gyrase, molecular docking, resveratrol

### PENDAHULUAN

Aktivitas bakteri *Salmonella typhi* dapat menyebabkan infeksi akut pada sistem pencernaan manusia yang dikenal dengan demam tifoid atau yang biasa disebut tifus (Levani & Prastya, 2020). Tifus dapat ditularkan melalui makanan yang terkontaminasi bakteri *S.typhi* yang kemudian dikonsumsi oleh manusia, selain itu kontak langsung dengan hasil ekskresi penderita tifus juga dapat membantu penularan tifus (Mustofa dkk., 2020).

Di seluruh dunia, sekitar 21 juta kasus tifus per tahun, dan menyebabkan 200.000 kematian per tahun (Gunawan dkk., 2022). Tifus merupakan penyakit yang menyumbang angka kematian terbesar di dunia, terutama terjadi pada kalangan anak-anak dan remaja (Suherman dkk., 2023). Pendarahan yang disebabkan oleh ulkus adalah salah satu komplikasi berbahaya dari tifus (Ugochukwu dkk., 2013). *Plek peyer* dapat mengalami hiperplasia, atau peningkatan jumlah sel, di minggu pertama, dan ini berlanjut hingga nekrosis terjadi di minggu kedua. Ulkus yang terbentuk karena terinfeksi bakteri *S.typhi* dapat memburuk hingga membentuk borok pada minggu ketiga. Oleh karena itu, orang yang terkena tifus harus ditangani secara medis (Levani & Prasya, 2020). Sampai saat ini, pengobatan tifus masih menggunakan antibiotik secara oral atau injeksi, tetapi penggunaan antibiotik secara berlebihan menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik, atau antibiotik tidak efektif lagi dalam menghambat perkembangbiakan bakteri (Rahman, 2019).

Antibiotik ciprofloxacin pada umumnya digunakan dalam mengobati tifus (Pratiwi dkk., 2018). Ciprofloxacin adalah antibiotik yang termasuk golongan *fluoroquinolone* yang memiliki aktivitas antibakteri yang kuat (Suherman dkk., 2023). Mekanisme kerja dari antibiotik ciprofloxacin adalah

menghambat replikasi DNA pada bakteri *S.typhi* dengan menghalangi kerja dari enzim DNA gyrase atau DNA topoisomerase II dan DNA topoisomerasi IV. DNA bakteri yang tidak dapat direplikasi dapat menyebabkan kematian sel bakteri (Masedah dkk., 2015). Namun, beberapa penelitian menyatakan bahwa antibiotik ciprofloxacin termasuk golongan antibiotik yang menyebabkan efek samping yang serius bagi tubuh manusia (Jerry, 2017). Oleh karena itu diperlukan obat antibakteri baru yang aman bagi tubuh. Seperti penemuan obat dari bahan alam.

Senyawa resveratrol adalah salah satu senyawa yang banyak terkandung pada tanaman *Vitis vinifera* atau tanaman anggur. Berdasarkan beberapa penelitian, senyawa resveratrol menunjukkan aktivitas antibakteri yang kuat. Penelitian Taylor *et al.* (2018) yang menunjukkan aktivitas antibakteri resveratrol yang kuat pada bakteri *Propionibacterium acnes*. Penelitian tentang aktivitas antibakteri dari senyawa resveratrol terhadap bakteri *S.typhi* masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan tahap pendahuluan secara komputasi untuk mengawali penemuan senyawa obat baru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme penambatan molekul dari senyawa resveratrol pada DNA gyrase. Pada penelitian ini dilakukan penghambatan kerja pada DNA gyrase. DNA gyrase sangat berperan penting dalam proses repikasi DNA bakteri (Adeniji dkk., 2020). Apabila kerja DNA gyrase dihambat maka replikasi DNA bakteri dapat terhambat (Gupta dkk., 2021). Antibiotik *Ciprofloxacin* menjadi kontrol pembanding dalam penelitian ini. Pemilihan antibiotik ciprofloxacin ini didasarkan pada mekanisme kerja yang mampu menghambat DNA gyrase pada bakteri *S.typhi*.

## BAHAN DAN METODE

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian *in silico* ini yaitu struktur reseptor DNA Gyrase (PDB ID : 6J90), struktur dari ligan uji yaitu senyawa resveratrol, dan struktur ligan pembanding yang digunakan sebagai antibiotik yaitu Ciprofloxacin yang diunduh dari situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Alat yang digunakan dalam penelitian *in silico* ini yaitu Laptop ASUS dengan spesifikasi RAM 4 GB dengan prosesor Intel® core™, system operasi Microsoft Windows 11, koneksi internet, *software Biovia Discovery Studio*, *software PyRx*, dan *software PyMol*.

### Preparasi Struktur Reseptor

Reseptor yang sudah diunduh, dilakukan preparasi menggunakan *software Biovia Discovery Studio* (File → Open → file reseptor). Dilakukan pemisahan reseptor dan molekul air dengan cara *Scripts* → *Selection* → *Select Water Molecule*. Dilakukan pemisahan reseptor dan ligan dengan cara *Scripts* → *Selection* → *Select Ligand*. Disimpan hasil pemisahan tersebut dengan format .pdb yang selanjutnya akan digunakan untuk penambatan molekul.

### Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)

Pengamatan kandidat obat dilakukan pada ligan resveratrol dengan memperhatikan aturan obat *Lipinski's Rule of Five* (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) yang meliputi berat molekul <500 g/mol, donor ikatan hidrogen (<5), akseptor ikatan hidrogen (<10), *refractory* molar antara 40-130.

### Penambatan Molekul

Penambatan molekul ligan dan reseptor dilakukan dengan menggunakan *software PyRx* berbasis Autodock Vina. Reseptor yang telah dipreparasi, ditambahkan dengan cara *Add Macromolecule* → File Reseptor. Selanjutnya ligan ditambahkan dengan cara *Open Babel* → *Insert New Item* → file ligan → *Minimize selected* → *Convert selected to autodock ligand (pdbqt)*. Memulai proses penambatan molekul (*moleculer docking*) dengan memilih "Run Vina" kemudian ligan dan reseptor akan berinteraksi.

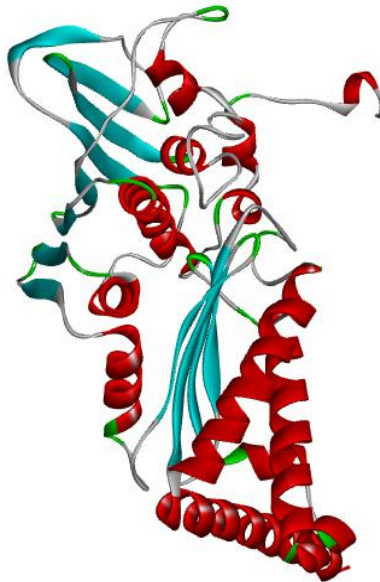
### Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi dari hasil *moleculer docking* dilakukan menggunakan *software pyMol* untuk visualisasi 3D. Untuk melihat ikatan antara ligan dan residu asam amino pada reseptor digunakan *software Biovia Discovery Studio*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Preparasi Reseptor

Preparasi protein target dilakukan dengan memisahkan reseptor dengan *native ligand* sehingga tersedia ruang (*pocket/cavity*) yang nantinya akan digunakan pada saat proses *molecular docking* senyawa resveratrol pada protein target, dan juga menghilangkan ikatan antara reseptor dan air. Menghilangkan ikatan air dengan reseptor dalam *molecular docking* bertujuan agar program dapat menempatkan ligan dengan benar (Afliana & Ariyanti, 2024). Hasil preparasi protein ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Preparasi Protein 6J90

### Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)

Dalam penelitian ini untuk melihat apakah ligan resveratrol dapat dikembangkan sebagai kandidat obat maka kriteria obat baik harus mengikuti aturan Lipinski (*Lipinski's Rule of Five*) yang dikembangkan oleh Christopher A. Lipinski (Tabel 1).

Tabel 1. Sifat ligan berdasarkan aturan Lipinski

Ligan	Berat molekul (<500 g/mol)	Log P (<5)	H-bond donor (<5)	H-bond acceptor (<10)	Molar refractivity (40-130)
Resveratrol (C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> )	228	2,9	3	3	66,8

Tabel 1 memperlihatkan bahwa senyawa resveratrol memenuhi semua aturan *Lipinski's Rule of Five* sehingga senyawa resveratrol dapat dijadikan sebagai kandidat obat pada penyakit tifus. Nilai berat molekul berhubungan dengan proses distribusi obat yang terjadi dengan cara menembus membran biologis melalui proses difusi. Senyawa yang memiliki berat molekul >500 g/mol akan lebih sulit untuk melewati membran biologis sehingga waktu absorpsi dari obat akan membutuhkan waktu yang lebih lama. Beda halnya ketika senyawa yang memiliki berat molekul <500 g/mol akan lebih mudah untuk melewati membran biologis dan tidak membutuhkan waktu yang lama (Adriani, 2018).

Nilai log P berhubungan dengan sifat hidrofobisitas atau lipofilisitas dari suatu senyawa. Nilai log P yang sangat kecil atau negatif dapat membuat senyawa tidak dapat melewati lipid bilayer, dan dapat berinteraksi dengan air (Mardianingrum dkk., 2021). Nilai log P yang terlalu besar juga membuat senyawa bersifat lebih hidrofobik, sehingga mengurangi selektivitasnya terhadap reseptor dan

menyebabkan toksisitasnya menjadi lebih tinggi (Naufa dkk., 2022). Berdasarkan hasil pada Tabel 1, nilai Log P dari senyawa resveratrol berada pada kisaran yang terbaik, artinya senyawa resveratrol mampu menembus membran lipid bilayer.

Aktivitas biologi senyawa dalam tubuh memiliki hubungan dengan jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen. Semakin tinggi kapasitas donor dan akseptor, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi (Syahputra dkk., 2014). *Refractory molar* merupakan suatu nilai dari polarsabilitas dari suatu senyawa obat, dimana suatu senyawa non polar dapat membentuk momentum agar senyawa bisa berikatan dengan reseptor dan sifat polar berfungsi agar sisa metabolisme senyawa dapat dikeluarkan dari tubuh (Mardianingrum dkk., 2021).

### **Docking Senyawa Uji dan Pemanding dan Visualisasi terhadap Protein**

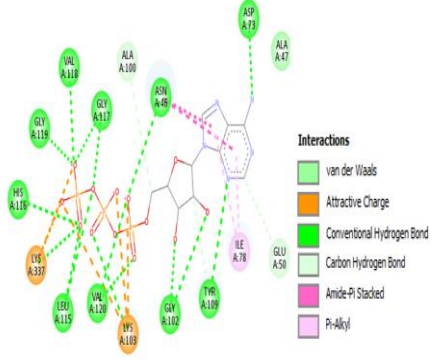
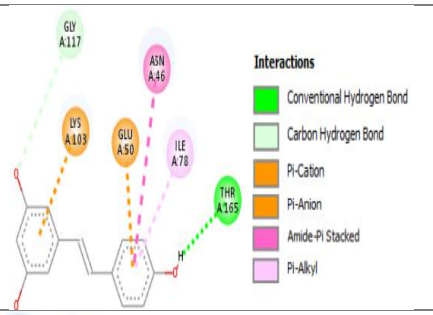
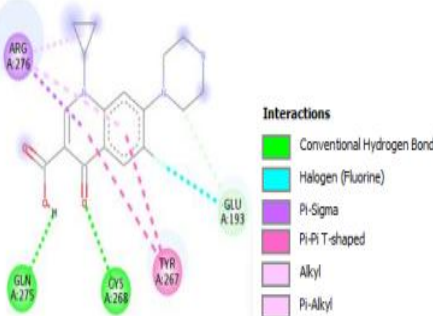
Proses *molecular docking* akan menghasilkan energi ikatan yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor target. Ligan dan reseptor saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah (negatif). Kondisi tersebut menyebabkan molekul berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil energi ikatan (*binding affinity*) antara ligan dan reseptor (Kinasih dkk., 2023). Nilai *binding affinity* sangat berpengaruh terhadap kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor (Naufa dkk., 2022). Nilai RMSD atau *Root Mean Square Deviation* menjadi parameter dalam penelitian ini untuk menganalisis hasil penambatan molekul. RMSD berhubungan dengan nilai penyimpangan dari kesalahan hasil penambatan molekul. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan penyimpangan kesalahan dalam penambatan molekul kecil (Frimayanti dkk., 2021). Perbandingan nilai *binding affinity* dan RMSD hasil *molecular docking* senyawa resveratrol, ciprofloxacin dan *native ligand* disajikan pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2, ketika ligan uji dan ligan pemanding ditambahkan dengan reseptor target yaitu DNA gyrase diperoleh hasil senyawa resveratrol pada konformasi ke-1 didapatkan nilai RMSD sebesar 0.000 Å dengan *binding affinity* sebesar -7.8 kkal/mol, senyawa ciprofloxacin pada konformasi ke-1 didapatkan nilai RMSD sebesar 0.000 Å dengan *binding affinity* sebesar -7.5 kkal/mol dan *native ligand* pada konformasi-1 didapatkan nilai RMSD sebesar 0.000 Å dengan *binding affinity* sebesar -7.1 kkal/mol. Nilai *binding affinity* dari senyawa resveratrol lebih negatif dari ligan pemandingnya yaitu senyawa ciprofloxacin dan *native ligand*. Nilai *binding affinity* yang lebih rendah menunjukkan kemudahan senyawa resveratrol berikatan dengan reseptor target dibandingkan ligan pemanding. Berdasarkan hasil penambatan terlihat bahwa semua senyawa memiliki nilai *binding affinity* yang berbeda-beda dengan nilai yang negatif. Senyawa aktif dapat diprediksi memiliki kemampuan dalam berinteraksi dengan reseptor target apabila nilai *binding affinity* sama atau lebih rendah dari ligan pemanding (Naufa dkk., 2022). Berdasarkan nilai *binding affinity* menunjukkan bahwa senyawa resveratrol dapat berpotensi sebagai inhibitor pada reseptor DNA gyrase pada bakteri *S.typhi*.

Tiga parameter yang biasanya dipertimbangkan saat menghitung hasil penambatan molekuler yaitu *binding affinity*, interaksi residu asam amino, dan energi ikatan hidrogen (Mohtar dkk., 2021). Interaksi ligan pada sisi aktif reseptor diperlukan dalam proses identifikasi agar dapat menentukan ikatan yang terjadi antara ligan dengan residu asam amino dari sisi aktif reseptor (Naufa dkk., 2022). Pengidentifikasi hasil penelitian ini menggunakan *software Biova Discovery Studio Visualizer*.

Tabel 2 menunjukkan hasil uji *molecular docking* dan visualisasi interaksi antara ligan uji dengan reseptor DNA gyrase. Residu asam amino dari *native ligand* yang berikatan dengan reseptor DNA gyrase yaitu Val-A:118, Gly-A:117, Ala-A:100, Asn-A:45, Asp-A:73, Ala-A:47, Glu-A:50, Ile-A:78, Tyr-A:109, Gly-A:109, Lys-A:103, Val-A:120, Leu-A:115, Lys-A:337, His-A:116, Gly-A:119, senyawa resveratrol berikatan dengan residu Gly-A:117, Lys-A:103, Glu-A:50, Asn-A:46, Ile-A:78, senyawa ciprofloxacin berikatan dengan residu Arg-A:276, Gln-A:275, Cys-A:268, Tyr-A:267, Glu-A:193. Hasil interaksi reseptor dengan senyawa resveratrol memiliki kemiripan dengan *native ligand*/ligan asli, yaitu pada residu asam amino Gly-A:117, Lys-A:103, Asn-A:46, dan Ile-A:78. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa resveratrol hampir sekuat *native ligand*/ligan asli dilihat dari kemiripan pengikatan residu asam amino yang berikatan.

Tabel 2. Hasil uji *in silico* senyawa resveratrol dan senyawa pembanding pada reseptor DNA gyrase

Ligan	Binding affinity (kkal/mol)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino	Interaksi Ikatan
<b>Native ligand</b>	-7.1	0.000	Val-A:118, Gly-A:117, Ala-A:100 Asn-A:46, Asp-A:73, Ala-A:47, Glu-A:50, Ile-A:78, Tyr-A:109, Gly-A:109, Lys-A:103, Val-A:120, Leu-A:115, Lys-A:337, His-A:116, Gly-A:119	
<b>Resveratrol</b>	-7.8	0.000	Gly-A:117, Lys-A:103, Glu-A:50, Asn-A:46, Ile-A:78, Thr-A:165	
<b>Ciprofloxacin</b>	-7.5	0.000	Arg-A:276, Gln-A:275, Cys-A:268, Tyr-A:267, Glu-A:193	

## KESIMPULAN

Hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa senyawa resveratrol memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* dan berinteraksi stabil dengan reseptor DNA gyrase dengan nilai *binding affinity* sebesar -7.8 kkal/mol sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat obat pada penyakit tifus.

## DAFTAR PUSTAKA

Adeniji, S. E., Adulumo, O. B., & Ekoja, F. O. 2020. Anti-tubercular Modelling, Molecular Docking Simulation and Insight toward Computational Design of Novel Compounds as Potent Antagonist Against DNA Gyrase Receptor. *Medicine in Microecology*. 5(1), 1-9.

- Adriani, 2018. Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia Amara Blanco*) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*. 1(1), 6–11.
- Afliana, D., & Ariyanti, D. 2024. Analisis *Molecular Docking* Senyawa Metabolit Sekunder Asal Isolat *Trichoderma* sp. Terhadap Reseptor Enzim *Cutinase* Pada Penyakit Layu *Fusarium*. *Biomaras*, 2(2), 25-39.
- Frimayanti, N., Lukman, A., & Nethania, L. 2021. Studi *molecular docking* senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*. 6(1), 54-62.
- Gunawan, A., Rahman, I. A., Nurapandi, A., & Maulana, N. C. 2022. Hubungan Personal Hygiene Dengan Kejadian Demam Typhoid Pada Remaja Di Wilayah Kerja Puskesmas Imbanagara Kabupaten Ciamis. *Healthcare Nursing Journal*. 4(2), 404-412.
- Gupta, D., Tiwari, P., Haque, M. A., Sachdeva, E., Hassan, M. I., Ethayathulla, A. S., & Kaur, P. 2021. Structural insights into the transient closed conformation and pH dependent ATPase activity of S.Typhi GyraseB Nterminal domain. *Aerchives of Biochemistry and Biophysics*. 70(1), 1-10.
- Jerry. 2017. Evaluasi Kejadian Efek Samping Obat Antibiotika Pada Pasien Rawat Inap. *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal Universitas 17*. 2(1), 69-74.
- Kinasih, A. A. W., Ahwan, Qonitah, F. 2023. Analisis *In Silico* Interaksi Senyawa Kurkuminoid Terhadap Enzim *Main Protease* 6LU7 dari Sars-Cov-2. *Duta Pharma Journal*. 3(1), 1-7.
- Levani, Y., & Prastya, A. D. 2020. Demam Tifoid : Manifestasi Klinis, Pilihan Terapi Dan Pandangan Dalam Islam. *Al-Iqra Medical Journal:Jurnal Bekala Ilmiah Kedokteran*. 3(1), 10-16.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Nuraisah, A., & Ruswanto, R. 2021. Studi *In Silico* Senyawa *1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy* sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 17(1), 83-95.
- Masadeh, M. M., Alzoubi, K. H., Khabour, O. F., & Al-Azzam, S. I. 2015. Ciprofloxacin-Induced Antibacterial Activity Is Attenuated by Phosphodiesterase Inhibitors. *Current Therapeutic Research*. 77(1), 14-17.
- Mohtar, K., Fatimawali, Rumondor, E., Datu, O. & Tallei, T. 2021. Studi *In Silico* Senyawa Eugenol Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Terhadap Reseptor ER- $\alpha$ , ER- $\beta$  DAN HER-2 Pada Kanker Payudara. *Pharmacon*. 10(3), 1001-1008.
- Mustofa, F. L., Rafie, R., & Salsabilla, G. 2020. Karakteristik Pasien Demam Tifoid pada Anak dan Remaja di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Lampung. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 9(2), 625-633.
- Naufa, F., Mutiah, R., & Indrawijaya, Y. Y. A. 2022. Studi *in Silico* Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (GLZG) dan Main Protease (5R7Y). *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*. 10(1), 548-596.
- Pratiwi, I., Azis, S., & Kusumastuti, E. 2018. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Ciprofloxacin pada Penderita Demam Tifoid. *Jurnal Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*. 4(2), 46-51.
- Rahman, I. 2019. Resistensi Antibiotik Terhadap *Salomonella typhi* Pada Penyakit Demam Tifoid Di Kota Makasar. *Kiera Medical Journal*. 1(2), 1-5.
- Suherman, A. W. U., Hernawati, D., & Putra, R. R. 2023. Analisis *In Silico* : Senyawa Antibakteri Dalam *Zingiber aromaticum* terhadap *Salmonella typhi*. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*. 11(1), 620-638.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bismetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. 10(1), 55–67.
- Ugochukwu, A.I., Amu, O.C., & Nzegwu, M.A. 2013. Ileal Perforation Due to Typhoid Fever - Review of Operative Management and Outcome in an Urban Centre in Nigeria. *International Journal of Surgery*. 11(3), 218-222.