



Peran Kimia Medisinal dalam Penemuan Obat Baru untuk Mengatasi Resistensi Antibiotik

Saeful Amin

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Reza Jakaria Anwar

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Jl. Letjen Mashudi No.20, Setiaratu, Kec. Cibeureum, Kab. Tasikmalaya, Jawa Barat 46196

e-mail Corresponden: rezazakariaanwara@gmail.com

Abstract. Antibiotic resistance is a global health problem that threatens the effectiveness of infectious disease therapy and contributes significantly to increased morbidity and mortality rates. This condition demands innovation in discovering new and more effective antibiotics through modern medicinal chemistry approaches. This study aimed to examine the role of *in vitro* and *in silico* methods in the development of new antibiotics to overcome bacterial resistance. This research employed a literature review method with a population consisting of national and international scientific articles published between 2020 and 2025, while the samples included ten relevant studies discussing antibacterial activity tests and computational modeling using QSAR and molecular docking approaches. The analysis was conducted by reviewing the methods, results, and contributions of both approaches to the efficiency of discovering new antibacterial compounds. The results show that the combination of *in vitro* and *in silico* methods effectively accelerates the identification of potential antibiotic candidates, including NG1 and DN1 designed using AI, ceftaroline fosamil active against MRSA, marine and endophytic bacterial isolates producing secondary metabolites, and modified Hexadecanamide and flavonoid compounds. In conclusion, the integration of biological and computational approaches enhances efficiency, reduces research costs, and opens new opportunities for innovative antibiotic discovery to address the ongoing antibiotic resistance crisis in the future.

Keywords: antibiotic resistance, antimicrobial, medicinal chemistry

Abstrak. Resistensi antibiotik merupakan permasalahan global yang mengancam efektivitas terapi penyakit infeksi dan berdampak serius terhadap peningkatan angka kesakitan dan kematian. Kondisi ini menuntut inovasi dalam penemuan antibiotik baru yang lebih efektif melalui pendekatan kimia medisinal modern. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji peran metode *in vitro* dan *in silico* dalam pengembangan antibiotik baru guna mengatasi resistensi bakteri. Studi ini menggunakan metode *literature review* dengan populasi berupa artikel ilmiah nasional dan internasional yang terbit pada tahun 2020–2025, sedangkan sampelnya terdiri dari sepuluh penelitian yang relevan mengenai uji aktivitas antibakteri serta pemodelan komputasi menggunakan QSAR dan *molecular docking*. Analisis dilakukan dengan meninjau metode, hasil, dan kontribusi kedua

Received Oktober 03, 2025; Revised Oktober 06, 2025; Accepted Januari 08, 2026

*Reza Jakaria Anwar, rezazakariaanwara@gmail.com

pendekatan tersebut terhadap efisiensi penemuan senyawa antibakteri baru. Hasil kajian menunjukkan bahwa kombinasi *in vitro* dan *in silico* terbukti mempercepat identifikasi kandidat antibiotik potensial, antara lain NG1 dan DN1 hasil rancangan AI, seftarolin fosamil aktif terhadap MRSA, isolat bakteri laut dan endofit penghasil metabolit sekunder, serta senyawa Hexadecanamide dan flavonoid modifikasi. Kesimpulannya, integrasi pendekatan biologis dan komputasi mampu meningkatkan efisiensi, menekan biaya penelitian, serta membuka peluang inovatif dalam penemuan antibiotik baru untuk menghadapi krisis resistensi di masa depan.

Kata kunci: resistensi antibiotik, antimikroba, kimia medisinal

LATAR BELAKANG

Resistensi antibiotika merupakan masalah kesehatan masyarakat yang perlu segera ditangani. Hal ini terjadi ketika bakteri tidak lagi merespons obat-obatan yang seharusnya membunuh mereka. Menurut data WHO tahun 2014, Asia Tenggara memiliki persentase resistensi antibiotik tertinggi di dunia. Infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin khususnya membuat obat-obatan menjadi kurang efektif (Amin & Nabila, 2025). Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia, resistensi antimikroba (AMR) mengakibatkan lebih dari 1,2 juta kematian secara langsung pada tahun 2021, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat tajam apabila tidak ada penemuan solusi baru (Amin & Salimah, 2025). Penggunaan antibiotika yang tidak tepat dan berlebihan telah menyebabkan meningkatnya resistensi bakteri penyebab penyakit terhadap berbagai jenis antibiotika. Resistensi antibiotika pada hewan dan manusia merupakan masalah global yang memerlukan perhatian serius. Penggunaan antibiotika yang tidak sehat pada hewan yang menghasilkan makanan dapat menyebabkan banyak jenis bakteri penyebab penyakit menjadi resisten terhadap berbagai antibiotika, termasuk *E. coli*. Perkembangan ini menjadi ancaman bagi pengobatan infeksi bakteri dan dapat menyebabkan krisis kesehatan di masa depan (Dini et al., 2025).

Antibiotik masih menjadi pilihan utama dalam terapi penyakit infeksi di Indonesia. Namun, berbagai penelitian telah mengungkap adanya peningkatan resistensi terhadap penggunaannya. Pada tahun 2013, tercatat 136.000 dari 300.000 kasus tuberkulosis merupakan MDR-TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*) (WHO, 2014). Selain itu, pada tahun 2014 dilaporkan adanya resistensi *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* terhadap antibiotik sefalosporin serta karbapenem generasi ketiga di 193 negara.

Antibakteri merupakan senyawa yang berfungsi untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan serta perkembangbiakan bakteri. Mekanisme kerja senyawa antibakteri dapat berlangsung melalui beberapa cara, seperti menghambat pembentukan dinding sel, mengganggu fungsi membran sel, menekan proses sintesis protein, maupun menghambat pembentukan asam nukleat. Dalam bidang farmasi, senyawa antibakteri lebih dikenal dengan istilah antibiotik, yaitu senyawa kimia yang diproduksi oleh mikroorganisme (Tri et al., 2023). Fenomena ini mengancam efektivitas pengobatan terhadap berbagai penyakit menular dan membuat pengembangan antibiotik baru yang lebih efektif. Menemukan dan mengembangkan obat-obatan lama seringkali lambat dan mahal, dan tidak selalu berhasil. Untuk mengatasi masalah ini, telah muncul metode komputasi baru yang penting bagi pengembangan antibiotik baru. Penggunaan metode *in silico* dalam kimia membantu menemukan obat-obatan yang efektif dengan lebih cepat. Hal ini membuktikan bahwa penggunaan metode komputer memiliki potensi besar untuk memprediksi, menguji, dan meningkatkan obat-obatan baru dengan biaya yang lebih rendah dibandingkan metode tradisional (Amin & Nabila, 2025).

Melihat tingginya angka resistensi antibiotik di berbagai negara termasuk Indonesia serta minimnya penemuan antibiotik baru dalam beberapa dekade terakhir, penelitian mengenai pengembangan agen antibakteri baru menjadi sangat mendesak untuk dilakukan. Tanpa adanya inovasi dan penemuan antibiotik baru, efektivitas terapi infeksi akan semakin menurun dan berpotensi menimbulkan krisis kesehatan global yang lebih serius. Oleh karena itu, dibutuhkan pendekatan penelitian modern yang efisien, cepat, dan berbiaya rendah, salah satunya melalui pemanfaatan metode komputasi seperti QSAR dan *molecular docking* dalam bidang kimia medisinal. Pendekatan ini tidak hanya mempercepat proses identifikasi senyawa potensial, tetapi juga meningkatkan ketepatan dalam memprediksi aktivitas biologis senyawa terhadap target protein resistensi.

Permasalahan resistensi akibat penggunaan obat, khususnya antibiotik yang tidak terkendali, salah satunya dipicu oleh penggunaan tanpa resep dokter sehingga tidak sesuai dengan kondisi klinis pasien. Kemudahan masyarakat dalam memperoleh antibiotik tanpa rekomendasi resmi dari tenaga kesehatan, terutama dokter maupun apoteker, turut menjadi faktor penyebabnya. Banyak masyarakat membeli antibiotik di fasilitas kesehatan, terutama apotek, untuk melakukan pengobatan mandiri tanpa mendapatkan

penjelasan yang memadai serta kurangnya pemahaman mengenai aturan pakai dan indikasi yang benar (Funsu et al., 2020)

Dalam beberapa dekade terakhir, kemajuan teknologi berkembang sangat pesat, salah satunya ditandai dengan pemanfaatan komputer dalam bidang kimia yang kemudian dikenal sebagai kimia komputasi. Cabang ilmu kimia ini berfokus pada kajian teoretis dengan perhitungan yang meliputi kestabilan konformasi struktur senyawa, optimasi geometri, spektroskopi molekuler, mekanisme reaksi, potensi elektrostatik, hingga distribusi muatan Mulliken pada atom (Wulandari et al., 2025).

Permasalahan resistensi obat menjadi perhatian utama dalam penelitian untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif. Salah satu pendekatan yang banyak digunakan adalah Studi Hubungan Struktur-Aktivitas Kuantitatif (QSAR), yang berperan penting dalam penemuan obat baru. QSAR bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan kuantitatif antara struktur atau sifat deskriptor suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya. Prinsip dasar dari QSAR adalah adanya keterkaitan kuantitatif antara sifat mikroskopis berupa struktur molekul dengan sifat makroskopis atau empiris berupa aktivitas biologis. Melalui pendekatan ini, terdapat dua manfaat utama: pertama, QSAR mampu menjelaskan variasi aktivitas biologis dari serangkaian senyawa berdasarkan struktur kimianya, dan kedua, QSAR menjadi landasan rasional dalam merancang molekul baru yang berpotensi lebih efektif dengan memanfaatkan informasi mengenai hubungan struktur dan aktivitas (Amin & Oktaviani, 2025).

Penambatan molekul (*molecular docking*) merupakan teknik komputasi yang digunakan untuk menemukan ligan dengan kecocokan bentuk dan energi pada situs pengikatan suatu protein. Metode ini berfungsi sebagai pendekatan untuk merepresentasikan interaksi antara ligan dan protein target yang biasanya diamati pada uji *in vitro*, namun dilakukan melalui simulasi berbasis komputer. Molecular docking banyak dimanfaatkan untuk memperkirakan orientasi ikatan molekul kecil terhadap protein target, sehingga dapat memprediksi afinitas maupun aktivitas biologisnya. Oleh karena itu, teknik ini berperan penting dalam proses penemuan serta perancangan obat secara rasional, dengan tujuan utama mengidentifikasi senyawa kandidat *lead compound* (Prasetiawati et al., 2021).

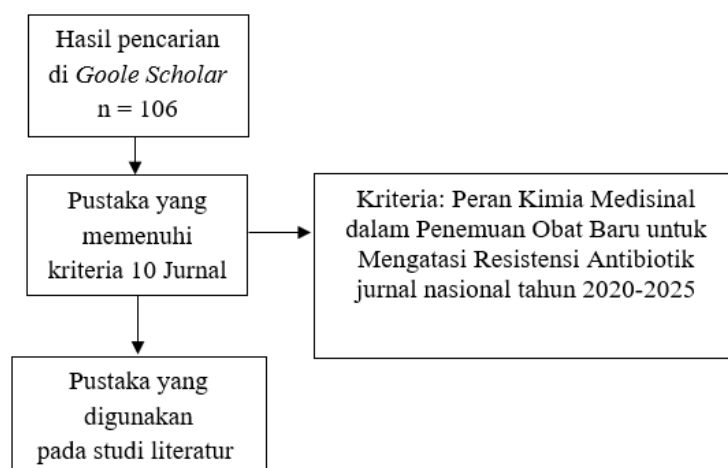
Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa antibakteri terhadap protein target yang berperan dalam resistensi antibiotik menggunakan pendekatan

komputasi seperti QSAR dan *molecular docking*. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi molekuler yang paling stabil dan berpotensi sebagai *lead compound* untuk pengembangan antibiotik baru yang lebih efektif terhadap bakteri resisten.

Meskipun berbagai penelitian sebelumnya telah membahas resistensi antibiotik dan upaya penemuan obat baru, sebagian besar masih terbatas pada pengujian empiris tanpa integrasi antara metode QSAR dan *molecular docking*. Selain itu, belum banyak penelitian yang secara spesifik menargetkan protein tertentu yang terlibat dalam mekanisme resistensi bakteri menggunakan pendekatan komputasi secara menyeluruh. Penelitian ini berupaya mengisi celah tersebut dengan mengombinasikan analisis QSAR dan *docking* untuk mengidentifikasi hubungan struktur–aktivitas serta interaksi molekuler yang berperan penting dalam efektivitas antibakteri terhadap bakteri resisten, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah bagi pengembangan antibiotik baru yang lebih efektif dan selektif.

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur dilakukan menggunakan database *Google Scholar* dengan kata kunci " Resistensi Antibiotik," " Antimikroba," dan "kimia medisinal" (2020-2025). Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dipilih dan dianalisis untuk mengeksplorasi peran kimia medisinal dalam pengembangan penemuan obat baru untuk mengatasi resistensi antibiotik.



Gambar 1. Diagram Alir Pencarian Literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode penelitian ini menggunakan pendekatan studi literatur dengan menelusuri artikel ilmiah dari *Google Scholar* tahun 2020–2025 menggunakan kata kunci “resistensi antibiotik,” “antimikroba,” dan “kimia medisinal.” Dari 106 artikel yang ditemukan, sebanyak 10 jurnal memenuhi kriteria inklusi yaitu membahas peran kimia medisinal dengan metode *in vitro* dan *in silico* dalam penemuan obat baru untuk mengatasi resistensi antibiotik. Setiap jurnal dianalisis berdasarkan metode yang digunakan, jenis senyawa, potensi antibakteri, dan hasil penelitiannya. Analisis dilakukan secara deskriptif untuk mengidentifikasi efektivitas integrasi metode *in vitro* yang mengevaluasi aktivitas antibakteri secara langsung dan metode *in silico* yang memprediksi afinitas serta mekanisme ikatan molekul dengan target protein. Pendekatan kombinitif ini terbukti mempercepat proses penemuan antibiotik baru, menekan biaya riset, dan meningkatkan akurasi identifikasi senyawa potensial.

Tabel 1. Tabel Data Hasil Riview

No	Sumber	Metode	Senyawa yang digunakan	Potensi senyawa	Hasil
1	(Mardiana, Murniasih, Rukmi, & Kusnadi, 2020)	Fermentasi bakteri laut → ekstraksi etil asetat → uji antibakteri metode difusi cakram (Kirby Bauer)	M1.SP3.121 015.101.a (spons Lithistida, Pulau Untung Jawa)	Antibiotik	Aktivitas antibakteri terbesar; identik 100% dengan <i>Bacillus tequilensis</i> strain K2.4.2
2	(Krisna & Researcher, 2025)	Algoritma <i>Generative AI</i>	Novel NG1	Antibiotik baru	Terdapat dua kandidat antibiotik baru ditemukan: a. NG1 → efektif melawan <i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistan obat dengan mekanisme baru berupa interaksi dengan protein LptA, yang berperan dalam sintesis membran luar bakteri

					b. DN1 → aktif melawan <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) dengan mekanisme mengganggu membran sel bakteri secara luas
3	(Halim & Setiawan, 2020)	Uji <i>in vitro</i> terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> resisten metisilin (MRSA), uji aktivitas antibakteri, farmakokinetik dan farmakodinamik	Seftarolin fosamil (prodrug, diubah menjadi seftarolin aktif)	-Aktif terhadap MRSA, VISA, VRSA, <i>Streptococcus pneumoniae</i> resisten penisilin - Tidak aktif terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dan <i>Acinetobacter baumannii</i>	Menunjukkan efektivitas tinggi melawan MRSA dengan MIC90 1 µg/mL, waktu paruh 2,7 jam, diekskresikan 64% melalui urin dalam bentuk tidak berubah
4	(Hadjami & Aprianti, 2024)	Isolasi bakteri endofit dari daun <i>Anredera cordifolia</i> ; identifikasi Gram & molekuler gen 16S rRNA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MIC 0,098 mg/ml terhadap <i>B. cereus</i> dan <i>S. aureus</i> ; 0,391 mg/ml terhadap <i>E. coli</i> dan <i>P. mirabilis</i>	Menunjukkan aktivitas antibakteri signifikan terhadap Gram positif dan Gram negatif
5	(Nurhikmah, 2021)	Uji <i>In Silico</i> (molecular docking)	Hexadecanamide (dari bakteri)	Antibiotik	Mendekati potensi Ciprofloxacin (-7,2 dan -8,1). Stabil berinteraksi

		menggunakan PyRx, PyMol, SwissADME) terhadap DNA Gyrase bakteri <i>Escherichia coli</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	endosimbiosis cacing tanah)		dengan DNA Gyrase, berpotensi sebagai antibakteri
6	(Kurniawan, Ambarsari, Kurniatin, & Wahyudi, 2024)	QSAR dan Molecular Docking (AutoDock Vina, target MurA 1UAE)	Acertannin, Hamamelitannin, Petunidin-3-glucoside	Antibiotik	a. Prediksi EC ₅₀ sangat rendah untuk senyawa hasil modifikasi, terutama Hamamelitannin modif. = 0.1933 µM dan Acertannin modif. = 0.3321 µM b. Hamamelitannin modif. paling potensial (afinitas terkuat dan Ki terkecil), interaksi kuat dengan residu aktif (Cys115, Arg120, Asn23, Lys22). Fosfomycin jauh lebih lemah.
7	(Wahyuning Diah, Miranda Warsito, & Wahyu Hidayati, 2023)	Molecular docking menggunakan program Molegro Virtual Docker	Benzoyl-N,N'-dialkylurea	Antibiotik	Hasil docking mendukung bahwa interaksi terbaik terjadi pada target DNA gyrase <i>P. aeruginosa</i> (PDB: 6M1S), dengan pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang stabil.
8	(Balansa, Lis C. Lukas, Frets J. Rieuwpassa, & Aprelia M. Tomasoa, 2023)	Molecular docking	Walterolactone A (turunan lakton), Walterolactone B (turunan lakton), Balansin A	Antibakteri	Senyawa lakton (Walterolactone A & B) adalah kandidat utama antibakteri alami dari sponge <i>Walter Balansa</i> , dengan mekanisme utama melalui inhibisi DNA gyrase/topoisomerase.

			(alkaloid laut), Balansin B (alkaloid laut)			
9	(Ma, Risandiansyah, & Rina Bintari, 2022)	<i>molecular docking</i>	<i>Cladophora</i> sp	Inhibitor PBP2, Inhibitor PBP2a	Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tertentu dari <i>Cladophora</i> sp. memiliki afinitas lebih tinggi terhadap PBP2 dan PBP2a dibandingkan Amoxicillin Clavulanate (kontrol), dengan energi ikatan bebas yang lebih rendah (lebih stabil).	
10	(Oktavian a et al., 2024)	<i>Molecular docking</i> AutoDock 4.2.6	1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone, Hexahydro-3h-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''-trifluoromethylphenyl], 2-Methylthiop hene, Heptadec-3-en-5-yne, Dibenzepin, Octadecane, Dotriacontane, Perhydropyr ene, Aristolone, Triacontane	Antibioti k	Hasil docking menunjukkan 1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone adalah kandidat paling kuat dengan ikatan hidrogen pada residu GLU272 serta interaksi van der Waals dengan ALA292 dan TYR150	

Studi literatur ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan menganalisis peran metode *in vitro* dan *in silico* dalam penemuan antibiotik baru untuk mengatasi resistensi bakteri,

dengan meninjau hasil-hasil penelitian terkini yang menggunakan pendekatan komputasi seperti *Quantitative Structure–Activity Relationship* (QSAR), *molecular docking*, serta integrasinya dengan uji aktivitas biologis. Melalui telaah ini, penelitian berupaya mengidentifikasi bagaimana kombinasi kedua pendekatan tersebut mampu mempercepat proses penemuan kandidat antibiotik baru, meningkatkan efisiensi biaya penelitian, dan memprediksi interaksi molekuler yang mendasari efektivitas senyawa antibakteri. Selain itu, studi ini juga bertujuan untuk menilai berbagai jenis senyawa alami maupun sintetik yang telah diuji — seperti senyawa hasil rancangan *artificial intelligence*, isolat bakteri laut dan endofit, flavonoid hasil modifikasi, hingga metabolit dari mikroorganisme — yang berpotensi dikembangkan sebagai *lead compound* dalam pengembangan antibiotik masa depan.

Melalui pemanfaatan beragam metode penelitian ini menekankan peran metode *in vitro* dan *in silico* dalam penemuan antibiotik baru untuk mengatasi resistensi. Uji *in vitro* memungkinkan evaluasi langsung terhadap aktivitas antibakteri senyawa, seperti uji difusi cakram, MIC, maupun farmakokinetik dan farmakodinamik untuk menilai efektivitas serta keamanan senyawa terhadap bakteri resisten. Sementara itu, pendekatan *in silico* melalui QSAR dan *molecular docking* digunakan untuk memprediksi hubungan struktur–aktivitas, mengidentifikasi afinitas ikatan ligan dengan target protein, serta menyaring senyawa dengan potensi tinggi sebelum diuji lebih lanjut secara biologis. Kombinasi keduanya terbukti efektif dalam mempercepat penemuan kandidat antibiotik baru, seperti pada penelitian generative AI yang menghasilkan senyawa NG1 dan DN1, seftarolin fosamil yang aktif melawan MRSA, isolat bakteri laut dan endofit yang menunjukkan aktivitas antibakteri signifikan, hingga senyawa Hexadecanamide dan flavonoid hasil modifikasi yang memiliki potensi besar sebagai inhibitor enzim target. Integrasi uji *in vitro* dengan pemodelan *in silico* tidak hanya mempercepat identifikasi senyawa potensial, tetapi juga meningkatkan efisiensi biaya riset dan membuka peluang besar untuk menghadirkan terapi inovatif dalam menghadapi krisis resistensi antibiotik di masa depan.

Studi Mardiana et al., 2020, Isolat M1.SP3.121015.101.a yang berasal dari spons *Lithistida* di perairan Pulau Untung Jawa memberikan daya hambat paling tinggi dengan diameter 10,20 mm dan termasuk kategori aktivitas sedang. Identifikasi gen 16S rRNA menunjukkan bahwa isolat ini memiliki kemiripan 100% dengan *Bacillus tequilensis*

strain K2.4.2, sehingga dapat dipastikan isolat tersebut berpotensi besar sebagai kandidat sumber antibiotik baru. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa bakteri yang bersimbiosis dengan spons laut cenderung menghasilkan metabolit sekunder unik seperti peptida, alkaloid, dan poliketida yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan diri, sehingga aktivitas antibakterinya lebih kuat dibandingkan bakteri dari sedimen laut.

Pada penelitian Krisna and Researcher, 2025 berfokus pada pemanfaatan generative artificial intelligence (AI generatif) untuk merancang senyawa antibiotik baru dalam mengatasi resistansi antimikroba pada *Neisseria gonorrhoeae* dan *Staphylococcus aureus* multi-resistan (MRSA). Melalui algoritma Chemically Reasonable Mutations (CReM) dan Fragment-based Variational Autoencoder (F-VAE), peneliti berhasil mengeksplorasi ruang kimia yang luas dan menghasilkan lebih dari 36 juta molekul hipotetis. Dari proses skrining tersebut diperoleh dua kandidat utama, yakni NG1 dan DN1. Senyawa NG1 diperoleh melalui strategi *fragment-based design* dengan mekanisme kerja unik berinteraksi dengan protein LptA, suatu target baru yang berperan dalam biosintesis lipopolisakarida membran luar bakteri Gram-negatif, sehingga mengurangi risiko resistansi silang. Sementara itu, DN1 dihasilkan melalui pendekatan *unconstrained molecular design* dengan mekanisme mengganggu integritas membran sel bakteri, memberikan efek antibakteri luas terhadap MRSA. Hasil *in silico* yang diperoleh kemudian dikonfirmasi melalui uji *in vitro* dan *in vivo*, di mana NG1 terbukti efektif melawan infeksi gonore resistan obat pada model tikus, sedangkan DN1 mampu mengatasi infeksi kulit MRSA dengan potensi aplikasi klinis yang menjanjikan.

Sementara itu, studi Halim & Setiawan, 2020 bakteri laut menunjukkan bahwa mikroorganisme laut, khususnya yang bersimbiosis dengan spons, memiliki potensi besar dalam menghasilkan senyawa antibakteri. Dari beberapa isolat yang diuji, strain M1.SP3.121015.101.a memberikan aktivitas antibakteri terbesar dengan zona hambat 10,20 mm dan diidentifikasi sebagai *Bacillus tequilensis*. Temuan ini menegaskan bahwa bakteri laut, terutama genus *Bacillus*, dapat menjadi sumber metabolit sekunder baru dengan aktivitas anti-*Staphylococcus aureus*. Meski beberapa isolat lain hanya menunjukkan aktivitas sedang hingga lemah, potensi bioteknologinya tetap menjanjikan, khususnya dalam eksplorasi antibiotik alternatif untuk mengatasi resistensi.

Penelitian Hadjami & Aprianti (2024) Isolasi bakteri endofit dari daun *Anredera cordifolia* berhasil mengidentifikasi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* melalui pewarnaan Gram dan analisis molekuler gen 16S rRNA. Hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan nilai MIC 0,098 mg/ml terhadap *Bacillus cereus* dan *Staphylococcus aureus*, serta 0,391 mg/ml terhadap *Escherichia coli* dan *Proteus mirabilis*. Nilai MIC yang rendah ini menandakan bahwa konsentrasi kecil ekstrak sudah cukup efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri uji. Temuan ini menunjukkan bahwa *P. aeruginosa* endofit memiliki kemampuan menghasilkan metabolit sekunder dengan aktivitas antibakteri spektrum luas, baik terhadap bakteri Gram positif (*B. cereus*, *S. aureus*) maupun Gram negatif (*E. coli*, *P. mirabilis*). Aktivitas ini sejalan dengan pengetahuan sebelumnya bahwa genus *Pseudomonas* mampu memproduksi berbagai senyawa bioaktif, termasuk antibiotik alami, siderofor, dan biosurfaktan, yang berfungsi untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya di lingkungan kompetitif seperti jaringan tanaman.

Pada penelitian Nurhikmah, 2021 menggunakan uji *in silico* dengan metode *molecular docking* menggunakan PyRx, PyMol, dan SwissADME dilakukan untuk mengevaluasi interaksi senyawa hasil isolasi bakteri endosimbion cacing tanah, yaitu Hexadecanamide dan Hypoxanthine, terhadap enzim DNA Gyrase pada bakteri *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Enzim DNA Gyrase merupakan target penting karena berperan dalam proses superkoiling DNA yang esensial untuk replikasi, sehingga penghambatannya dapat mengganggu pertumbuhan dan kelangsungan hidup bakteri. Hasil docking menunjukkan bahwa Hexadecanamide memiliki nilai binding affinity -6,6 (*E. coli*) dan -6,1 (*P. aeruginosa*), sedangkan Hypoxanthine mencatat nilai -6,0 (*E. coli*) dan -5,8 (*P. aeruginosa*). Angka ini menandakan bahwa Hexadecanamide memiliki kemampuan ikatan lebih stabil dengan DNA Gyrase dibanding Hypoxanthine.

Penelitian Kurniawan et al., 2024 mengeksplorasi potensi senyawa flavonoid dan tannin yang berasal dari *Vernonia amygdalina* sebagai inhibitor enzim MurA, enzim kunci dalam biosintesis dinding sel bakteri. Dua pendekatan *in silico* digunakan, yaitu Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) dan molecular docking, untuk menilai hubungan struktur-aktivitas serta interaksi molekul dengan target protein. Model QSAR yang diperoleh (Model 4) memiliki performa statistik baik ($r = 0.955$; $r^2 = 0.913$; $q^2 = 0.504$), menandakan bahwa model mampu menjelaskan variasi aktivitas biologis dengan akurat. Deskriptor yang paling berpengaruh meliputi LogP, AM1_HOMO,

AM1_dipole, molar refractivity, dan volume molekul. Hasil prediksi menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi, khususnya Hamamelitannin modifikasi (EC_{50} prediksi 0.1933 μ M) dan Acertannin modifikasi (0.3321 μ M), memiliki potensi lebih tinggi dibanding senyawa aslinya maupun fosfomycin sebagai kontrol. Hal ini menegaskan bahwa modifikasi struktur melalui penambahan atau pengurangan substituen fenolik dapat meningkatkan aktivitas antibakteri. Hasil docking memperkuat prediksi QSAR. Validasi redocking fosfomycin pada enzim MurA menghasilkan RMSD 0.379 Å (< 2 Å), sehingga metode docking yang digunakan dianggap reliabel. Fosfomycin sebagai kontrol memiliki afinitas rendah (ΔG -4.5 kcal/mol; K_i 498.67 μ M). Hamamelitannin modifikasi menunjukkan afinitas tertinggi (ΔG -9.0 kcal/mol; K_i 0.249 μ M), diikuti oleh Acertannin modifikasi (ΔG -8.8; K_i 0.35 μ M). Interaksi kunci ditemukan pada residu aktif Cys115, Arg120, Asn23, Lys22, dan Arg397, yang juga berperan dalam pengikatan fosfomycin. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi dapat meniru bahkan melampaui interaksi fosfomycin dengan MurA.

Studi Diyah et al. (2023) menunjukkan bahwa keempat senyawa uji (DBMU, BEU1, BEU2, BEU3) mampu berinteraksi dengan berbagai target enzim penting dalam sel mikroba, seperti DNA gyrase, FabH, RNA polimerase, dan DHFR. Akan tetapi, analisis interaksi memperlihatkan bahwa DNA gyrase *Pseudomonas aeruginosa* (PDB: 6M1S) merupakan target paling relevan yang dapat menjelaskan aktivitas antibakteri senyawa tersebut. Secara umum, skor ikatan (*MolDock score*) keempat senyawa terhadap DNA gyrase relatif stabil dan mendekati nilai ligan referensi. BEU1–3 membentuk interaksi yang kuat melalui ikatan hidrogen dengan residu Arg138, Glu52, serta Ser1043, dan juga interaksi hidrofobik dengan Ile80, Ile96, serta Pro81. Pola interaksi ini mirip dengan ligan referensi, menandakan adanya kesamaan mekanisme pengikatan. Dari keempat senyawa, BEU2 menunjukkan hasil terbaik dengan energi ikatan yang lebih rendah (lebih stabil), dua ikatan hidrogen, dan interaksi hidrofobik yang mendukung stabilitas kompleks BEU2–DNA gyrase. Hal ini konsisten dengan data *in vitro*, di mana BEU2 memiliki aktivitas paling tinggi terhadap *P. aeruginosa* (MIC 37,5 μ g/mL). BEU3 juga menunjukkan interaksi yang cukup kuat, meski stabilitasnya sedikit lebih rendah dibanding BEU2.

Sementara itu, Balansa et al. (2023) Hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa senyawa kelompok lakton (Walterolactone A & B) memiliki afinitas ikatan lebih baik

dibanding kelompok alkaloid, ditandai dengan energi ikatan yang lebih stabil dan terbentuknya interaksi hidrogen serta hidrofobik yang signifikan dengan enzim target bakteri. Target utama dari interaksi ini adalah DNA gyrase dan topoisomerase, enzim penting dalam replikasi DNA bakteri. Inhibisi terhadap enzim ini akan mengganggu proses superkoiling DNA, sehingga menghambat pertumbuhan serta kelangsungan hidup bakteri. Secara lebih spesifik, Walterolactone A dinilai sebagai kandidat paling potensial karena menunjukkan skor docking paling rendah (lebih stabil), serta pola interaksi yang mendekati ligan pembanding. Sementara itu, Walterolactone B tetap menunjukkan aktivitas, meski dengan potensi sedikit lebih rendah. Di sisi lain, alkaloid Balansin A dan B juga berinteraksi dengan protein target, namun afinitasnya tidak sekuat senyawa lakton, sehingga aktivitas antibakterinya diprediksi lebih rendah.

Pada penelitian Ma et al. (2022) Dari hasil docking, diketahui bahwa beberapa senyawa bioaktif *Cladophora sp.* memiliki energi ikatan bebas lebih rendah dibandingkan kontrol Amoxicillin Clavulanate, yang berarti afinitas ikatannya lebih stabil. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa tersebut berpotensi lebih baik dalam menghambat fungsi protein target. Senyawa yang paling menonjol di antaranya adalah Palmitic acid, Myristic acid, dan Beta-sitosterol glucoside, yang menunjukkan interaksi kuat dengan PBP2a. Senyawa Hexadecatetraenoic acid dan Dihydroactinidiolide juga menunjukkan hasil yang menjanjikan, dengan memenuhi kriteria farmakokinetik (ADMET) serta aturan Lipinski, sehingga berpotensi besar sebagai kandidat obat.

Penelitian Oktaviana et al. (2024) Senyawa yang diuji antara lain 1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone, Hexahydro-3h-1[2'trifluoromethyl]-6'[4"-trifluoromethylphenyl], 2-Methylthiophene, Heptadec-3-en-5-yne, Dibenzepin, Octadecane, Dotriacontane, Perhydropyrene, Aristolone, dan Triacontane. Dari hasil analisis, 1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone menunjukkan afinitas terbaik dengan energi ikatan terendah dan interaksi stabil, berupa ikatan hidrogen dengan residu GLU272 serta interaksi van der Waals dengan ALA292 dan TYR150 pada situs aktif enzim. Temuan ini menegaskan bahwa 1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone adalah kandidat paling potensial sebagai antibiotik baru, khususnya dalam perannya sebagai penghambat beta-laktamase. Sementara senyawa lain seperti Octadecane dan 2-Methylthiophene juga berkontribusi melalui interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen meskipun dengan potensi lebih rendah.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah literatur, dapat disimpulkan bahwa kimia medisinal memiliki peran penting dalam penemuan antibiotik baru untuk mengatasi resistensi bakteri melalui integrasi metode *in vitro* dan *in silico*. Pendekatan *in vitro* memungkinkan evaluasi langsung terhadap aktivitas antibakteri, efektivitas, serta keamanan senyawa, sedangkan metode *in silico* seperti QSAR, *molecular docking*, dan algoritma berbasis kecerdasan buatan membantu memprediksi hubungan struktur–aktivitas serta afinitas ligan terhadap protein target. Kombinasi keduanya terbukti efektif dalam mempercepat penemuan kandidat antibiotik baru seperti NG1 dan DN1 hasil rancangan AI, seftarolin fosamil aktif terhadap MRSA, isolat bakteri laut dan endofit penghasil metabolit sekunder, serta senyawa Hexadecanamide dan flavonoid modifikasi yang memiliki potensi tinggi sebagai inhibitor enzim bakteri. Namun, studi ini memiliki keterbatasan berupa cakupan referensi yang terbatas pada periode 2020–2025 dan belum adanya validasi eksperimen lanjutan terhadap hasil prediksi *in silico*. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan uji *in vitro* dan *in vivo* terhadap senyawa kandidat, serta mengembangkan pendekatan komputasi dengan dukungan *machine learning* dan *deep learning* agar hasil prediksi lebih akurat. Secara praktis, integrasi metode komputasi dan biologis ini berimplikasi besar dalam efisiensi waktu, biaya, serta peningkatan efektivitas penemuan obat, sekaligus membuka peluang inovatif dalam pengembangan terapi antibakteri yang lebih selektif dan adaptif terhadap krisis resistensi antibiotik di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., & Nabila, L. S. (2025). Review Artikel : Peran Pendekatan In Silico Dalam Kimia Medisinal. *Indonsian Journal of Science*, 1(6), 1345–1349.
- Amin, S., & Salimah, S. I. (2025). Eksplorasi Asam Organik Alami Untuk Menghambat Bakteri Resisten: Aktivitas Antimikroba Dan Potensi Antiinfeksi. *Journal of Public Health Science*, 2(1), 81–88. <https://doi.org/10.70248/jophs.v2i1.2122>
- Amin, S., & Yumna Nabila, Y. (2025). Pendekatan kimia medisinal dalam Menanggulangi Mekanisme Resistensi Antibiotik pada Bakteri Gram-Positif dan Gram-Negatif Medicinal chemistry approach in overcoming antibiotic resistance mechanisms in gram-positive and gram-negative bacteria. *World Health Digital Journal*, 1(2), 53–57.
- Balansa, W., Lis C. Lukas, Frets J. Rieuwpassa, & Aprelia M. Tomaso. (2023). Aktivitas Antibakteri Sponge Agelas Nakamurai Terhadap Bakteri Gram Negative: Study In

- Vitro dan In Silico. *Samakia: Jurnal Ilmu Perikanan*, 14(1), 76–84. <https://doi.org/10.35316/jsapi.v14i1.3012>
- Dini, I., Ruslan, Z. A., & Makassar, U. N. (2025). Edukasi Bahaya Resistensi Antibiotik Pada Mahasiswa Jurusan Kimia Universitas Negeri Makassar, 02(02), 176–181.
- Funsu, A., Hidayati, I., & Agustina, E. (2020). Pendidikan Kesehatan Tentang Penggunaan Antibiotik Secara Tepat dan Efektif Sebagai Upaya Mengatasi Resistensi Obat. *Journal of Community Engagement and Employment*, 2(1), 8. Retrieved from <https://www.ojs.iik.ac.id/index.php/JCEE/article/view/317>
- Hadjami, D. R., & Aprianti, A. (2024). Review: Eksplorasi Bakteri Endofit Sebagai Sumber Antibiotik Baru Untuk Mengatasi Resistensi. *Jurnal Ilmiah Respati*, 15(3), 279–285. <https://doi.org/10.52643/jir.v15i3.4385>
- Halim, S. V., & Setiawan, E. (2020). Seftarolin, Antibiotik Baru dengan Aktivitas Anti-MRSA: Sebuah Kajian Efektivitas, Keamanan, dan Biaya Penggunaan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 160–180. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15015>
- Krisna, S. A. D. I., & Researcher, I. (2025). GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE UNTUK ANTIBIOTIK NOVEL STAPHYLOCOCCUS AUREUS MULTI-, 2025(09).
- Kurniawan, I., Ambarsari, L., Kurniatin, P. A., & Wahyudi, S. T. (2024). Novel Compounds Design of Acertannin, Hamamelitannin, and Petunidin-3-Glucoside Typical Compounds of African Leaves (*Vernonia amygdalina* Del) as Antibacterial Based on QSAR and Molecular Docking. *Jurnal Jamu Indonesia*, 8(2), 29–38. <https://doi.org/10.29244/jji.v8i2.326>
- Ma, R., Risandiansyah, R., & Rina Bintari, Y. (2022). STUDI IN SILICO: POTENSI ANTIBAKTERI SENYAWA AKTIF *Cladophora* sp. terhadap PBP 2 dan PBP2a *Staphylococcus aureus*. *Journal of Community Medicine*, 10(2), 1–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Mardiana, N. A., Murniasih, T., Rukmi, W. D., & Kusnadi, J. (2020). Potensi Bakteri Laut Sebagai Sumber Antibiotik Baru Penghambat *Saccharomyces Aureus*. *Jurnal Teknologi Pertanian*, 21(1), 49–56. <https://doi.org/10.21776/ub.jtp.2020.021.01.6>
- Nurhikmah. (2021). Hexadecanamide dan hyphoxanthine sebagai senyawa antibiotik asal bakteri endosimbion cacing tanah sebagai alternatif antibiotik melalui uji in silico. *Borneo Journal of Science And Mathematics Education*, 1(3), 163–171. Retrieved from <https://journal.uinsi.ac.id/index.php/bjsme/article/view/4921>
- Oktaviana, L., Moulana, M. Z., Rusdin, A., Lestari, M. A., Fathin, M., Novitasari, D., ... Barat, J. (2024). Senyawa Bioaktif dari Daun Miana sebagai Kandidat Penghambat Beta-laktamase: Studi Komputasi. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 7(3), 291–302. <https://doi.org/10.36387/jifi.v7i3.2165>
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i1.29872>

- S.Pd, M.Si, P. D. A. (2024). Streptomyces: Bakteri Penghasil Antibiotik Terbesar. *Pidato Pengukuhan 7 Guru Besar*, 1–60. Retrieved from <https://eprints.ums.ac.id/129603/>
- Saeful Amin, & Oktaviani, R. A. (2025). Review Artikel : Aplikasi Kimia Komputasi Dalam Hubungan Struktur Aktivitas Senyawa Analog Turunan Quinolin Dari Cinchona Ledgeriana Moens Sebagai Antimalaria. *Journal of Public Health Science*, 2(2), 166–172. <https://doi.org/10.70248/jophs.v2i2.2186>
- Tri, A., Pratita, K., Amin, S., Fathurohman, M., & Subela, S. A. (2023). Aktivitas Antibakteri Senyawa Fikobiliprotein dari Mikroalga Hijau. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 3(September), 2964–6154.
- Wahyuning Diyah, N., Miranda Warsito, G., & Wahyu Hidayati, S. (2023). Antimicrobial Activity and Molecular Docking of Benzoyl-N,N'-dialkylurea against Target Proteins in Microbial Cells Aktivitas Antimikroba dan Docking Molekul Benzoil N,N'-dialkilurea terhadap Target Protein-protein dalam Sel Mikroba, 2(2). Retrieved from www.rcsb.org.
- Wulandari, I., Muhammad Yusuf, Afrilita Harahap, Sasi Kirana, Dika Fahreza, Dedek Febbriani, & Ega Amalia Yuniar. (2025). Perhitungan Celah Energi Dan Analisis Uv Senyawa Kompleks Bis (Dibenzoilmetana)₂Fe Menggunakan Metode Semi Empiris Pm3. *Jurnal Kimia Saintek Dan Pendidikan*, 8(2), 116–123. <https://doi.org/10.51544/kimia.v8i2.5317>