

PENDEKATAN IN SILICO MELALUI QSAR DAN MOLECULAR DYNAMICS: TINJAUAN SISTEMATIS KANDIDAT OBAT ANTIBAKTERI RESISTEN

Salsa Zahra Afiatun Nisa¹, Saeful Amin^{2*}

^{1,2}Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

*Corresponding author: saefulamin@universitas-bth.ac.id

Received: 28-08-2025

Revised: 10-09-2025

Approved: 25-09-2025

ABSTRAK

Resistensi antibakteri merupakan ancaman serius bagi kesehatan global yang menuntut penemuan kandidat obat baru melalui pendekatan inovatif. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis penerapan metode komputasi *Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)* dan *Molecular Dynamics (MD)* dalam pengembangan obat antibakteri terhadap bakteri resisten. Kajian dilakukan menggunakan metode *Systematic Literature Review (SLR)* berdasarkan pedoman PRISMA dengan menelusuri publikasi ilmiah periode 2015–2025 yang relevan. Proses seleksi dan analisis literatur dilakukan untuk mengidentifikasi peran QSAR dan MD dalam prediksi, validasi, serta optimasi senyawa antibakteri potensial. Hasil kajian menunjukkan bahwa QSAR mampu memprediksi potensi aktivitas antibakteri berdasarkan hubungan kuantitatif antara struktur kimia dan aktivitas biologis, sedangkan MD berperan dalam mengevaluasi kestabilan kompleks ligan–protein serta mekanisme interaksi molekuler pada kondisi biologis simulatif. Target protein yang sering dikaji meliputi *InhA*, *DNA gyrase*, *topoisomerase IV*, *IKK-β*, *sigmacidins*, dan *penicillin-binding protein (PBP)*, dengan fokus pada patogen prioritas seperti *Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Streptococcus spp.* Temuan ini menegaskan bahwa integrasi QSAR dan MD menghasilkan pendekatan komplementer yang efektif dalam mengidentifikasi serta memvalidasi kandidat molekul dengan aktivitas antibakteri tinggi, sehingga pendekatan *in silico* berbasis QSAR dan MD berpotensi menjadi strategi penting dalam percepatan penemuan obat untuk menghadapi krisis resistensi antibiotik di masa mendatang.

Kata Kunci: Antibakterial, *in silico*, PRISMA, QSAR, SLR.

ABSTRACT

Antibacterial resistance is a serious global health threat that demands the discovery of new drug candidates through innovative approaches. This study aims to systematically review the application of computational methods, namely *Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)* and *Molecular Dynamics (MD)*, in the development of antibacterial agents against resistant bacteria. The review was conducted using the *Systematic Literature Review (SLR)* method following the PRISMA guidelines, covering relevant scientific publications from 2015 to 2025. The selection and analysis process focused on identifying the roles of QSAR and MD in predicting, validating, and optimizing potential antibacterial compounds. The findings indicate that QSAR effectively predicts antibacterial activity based on quantitative correlations between chemical structures and biological activity, while MD evaluates the stability of ligand–protein complexes and molecular interaction mechanisms under simulated biological conditions. Frequently studied target proteins include *InhA*, *DNA gyrase*, *topoisomerase IV*, *IKK-β*, *sigmacidins*, and *penicillin-binding proteins (PBP)*, with research focusing on priority pathogens such as *Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Streptococcus spp.* Overall, the integration of QSAR and MD provides a complementary and efficient approach for identifying and validating high-activity antibacterial candidates. Therefore, *in silico* strategies based on QSAR and MD hold significant potential as innovative tools to accelerate drug discovery and address the ongoing antibiotic resistance crisis.

Keywords: Antibacterial, *in silico*, PRISMA, QSAR, SLR.

PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba (*antimicrobial resistance / AMR*) telah menjadi salah satu ancaman kesehatan global paling serius pada abad ke-21. Menurut laporan *World*

Health Organization tahun 2024, sekitar 1,27 juta kematian langsung dan lebih dari 5 juta kematian tidak langsung per tahun disebabkan oleh infeksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Jumlah ini berpotensi meningkat hingga 10 juta kematian per tahun pada 2050, jika tidak ada intervensi global yang terkoordinasi (Murray, 2022; WHO, 2024). Resistensi ini dipicu oleh penggunaan antibiotik yang berlebihan di sektor medis, peternakan, dan pertanian, serta lemahnya pengawasan kebijakan penggunaan obat. Kondisi ini disebut sebagai *silent pandemic* karena pergerakannya lambat namun mematikan karena bukan hanya menimbulkan masalah kesehatan, tetapi juga beban ekonomi global yang diperkirakan mencapai USD 100 triliun per tahun akibat meningkatnya biaya perawatan dan kehilangan produktivitas (Noumi et al., 2025; O'Neill, 2016; Ventola, 2019).

Upaya untuk menemukan antibiotik baru menghadapi tantangan besar karena menurunnya laju penemuan molekul aktif. Proses konvensional penemuan obat membutuhkan waktu sekitar 10–15 tahun dengan biaya mencapai USD 1–2 miliar untuk satu molekul hingga tahap klinis (DiMasi et al., 2016). Dalam dua dekade terakhir, hanya sedikit kelas antibiotik baru yang berhasil masuk ke pasar, sementara resistensi terhadap antibiotik yang sudah ada terus meningkat (Hutchings et al., 2019; Silver, 2011). Menurut Zhang et al. (2022) salah satu hambatan utama adalah terbatasnya metode prediksi dini terhadap aktivitas dan toksisitas senyawa yang berpotensi sebagai antibakteri. Dengan demikian, dibutuhkan pendekatan alternatif yang lebih efisien, cepat, dan hemat biaya untuk mempercepat proses *drug discovery*.

Salah satu solusi yang kini banyak dilirik adalah pemanfaatan teknologi berbasis komputasi atau pendekatan *in silico*, yang mampu memangkas waktu skrining molekul secara signifikan (Allam et al., 2025). Pendekatan ini mencakup beragam metode, mulai dari Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) hingga Molecular Dynamics (MD). QSAR memungkinkan pembangunan model prediksi antara struktur kimia dengan aktivitas biologis senyawa, sedangkan MD mensimulasikan kestabilan interaksi ligan dengan target protein dalam kondisi fisiologis (Diane et al., 2025). Kombinasi QSAR dan MD tidak hanya meningkatkan akurasi prediksi, tetapi juga memberikan wawasan mendalam mengenai mekanisme molekuler yang sulit diperoleh dengan metode eksperimental semata (Oluwafemi et al., 2024). Hal ini menjadikan pendekatan *in silico* sebagai strategi kunci dalam menemukan antibiotik baru yang lebih cepat, efektif, dan tepat sasaran.

Selain pendekatan komputasional, kimia medisinal memiliki peran penting dalam memahami mekanisme resistensi dan merancang struktur antibiotik baru. Menurut Amin & Nabila (2025) menekankan peran QSAR dan MD dalam merancang senyawa antibiotik baru yang lebih selektif sehingga menjadi solusi strategis dengan efektivitas tinggi dengan biaya penelitian lebih rendah. Selain itu, dalam penelitian Amin, Nisa, et al. (2025) menjelaskan mekanisme antibakteri sekaligus pola resistensi bakteri, yang memperlihatkan kompleksitas tantangan dalam pengembangan terapi berbasis kimia medisinal. Lebih lanjut, Amin, Nurazizah, et al. (2025) dalam penelitiannya menegaskan bahwa pendekatan edukasi masyarakat harus berjalan seiring dengan inovasi ilmiah di bidang kimia medisinal, agar strategi pengendalian resistensi lebih holistik.

Namun demikian, studi yang ada masih menghadapi keterbatasan. Sebagian besar penelitian *in silico* bersifat parsial, hanya mengandalkan QSAR atau docking tanpa menambahkan MD untuk memvalidasi interaksi dinamis. Hal ini terlihat pada beberapa riset yang hanya menghasilkan prediksi awal, tetapi gagal memastikan kestabilan ikatan molekul dalam kondisi fisiologis (Kumar et al., 2025). Padahal, validasi melalui MD

terbukti mampu mengurangi tingkat kegagalan pada uji eksperimental. Kesenjangan inilah yang membuat tinjauan sistematis sangat dibutuhkan, agar dapat menyajikan gambaran komprehensif tentang efektivitas integrasi QSAR dan MD dalam penemuan kandidat antibiotik.

Urgensi tinjauan sistematis juga didukung oleh meningkatnya literatur internasional yang menunjukkan keberhasilan integrasi QSAR-MD dalam merancang molekul antibakteri baru. Studi oleh Shaker et al. (2023) misalnya, menunjukkan bahwa kombinasi kedua metode ini dapat mengidentifikasi senyawa penghambat enzim bakteri dengan tingkat akurasi tinggi. Demikian pula, penelitian oleh Zhang et al. (2022) menekankan bahwa integrasi ini mempercepat skrining ribuan molekul dalam waktu singkat, sekaligus memberikan dasar kuat untuk sintesis senyawa baru. Namun, belum ada ulasan menyeluruh yang memetakan tren, kesenjangan, dan arah masa depan penelitian di bidang ini, khususnya yang berfokus pada antibiotik untuk bakteri resisten.

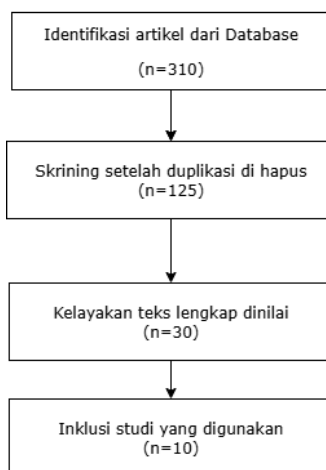
Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan tinjauan sistematis mengenai peran QSAR dan MD dalam penemuan kandidat obat antibakteri resisten. Analisis ini diharapkan dapat menyajikan peta pengetahuan terkini, mengidentifikasi tren metodologis, serta menyingkap celah penelitian yang belum tergarap. Secara teoretis, penelitian ini memperkaya literatur dengan menyusun kerangka konseptual integrasi QSAR dan MD, sedangkan secara praktis, hasilnya dapat menjadi acuan strategis bagi industri farmasi dalam mempercepat penemuan antibiotik baru. Dengan demikian, penelitian ini berkontribusi pada upaya global dalam menekan laju resistensi antibakteri melalui pendekatan inovatif dan berbasis bukti.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan Systematic Literature Review (SLR) untuk menganalisis literatur yang membahas pemanfaatan metode Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) dan Molecular Dynamics (MD) dalam penemuan kandidat obat antibakteri resisten. Sumber data diperoleh dari basis data elektronik meliputi PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Strategi pencarian dilakukan dengan menggabungkan kata kunci seperti “QSAR”, “Molecular Dynamics”, “in silico”, “antibacterial”, “resistant bacteria”, dan “drug discovery” menggunakan operator Boolean (AND, OR).

Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel ilmiah yang diterbitkan dalam rentang waktu 2015–2025, serta secara eksplisit membahas aplikasi QSAR dan/atau MD pada senyawa antibakteri resisten. Sebaliknya, kriteria eksklusi mencakup publikasi berupa editorial, laporan singkat, abstrak tanpa teks lengkap, serta studi yang tidak relevan dengan fokus penelitian.

Data yang diperoleh dari artikel terpilih diekstraksi secara sistematis dengan mencatat informasi utama meliputi tahun publikasi, jenis senyawa yang diteliti, target protein, metode QSAR dan MD yang digunakan, serta temuan utama terkait potensi aktivitas antibakteri.



Gambar 1. Flowchart pencarian literatur

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Tinjauan Literatur

No	Referensi	Target Bakteri / Protein	Pendekatan QSAR	Analisis MD	Hasil	Relevansi dengan Resistensi
1	Bhaskar et al., 2023	InhA (enzim target Mycobacterium tuberculosis)	3D-QSAR dan virtual screening	MD untuk evaluasi stabilitas ikatan ligan-protein	Mengidentifikasi inhibitor potensial InhA dengan afinitas kuat	Relevan, mengarah pada pengembangan kandidat antibakteri untuk strain resisten TB
2	Ali et al., 2024	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (DNA gyrase B, Topoisomerase IV)	QSAR berbasis fitokimia	MD dan Free Energy Landscape (FEL)	Senyawa fitokimia tertentu menunjukkan interaksi stabil dengan target enzim	Relevan, menawarkan pendekatan berbasis senyawa alami untuk melawan resistensi <i>P. aeruginosa</i>
3	Hammoudi et al., 2020	IKK- β (protein regulator inflamasi, relevan resistensi)	QSAR, docking, drug-likeness	MD validasi interaksi ligan-protein	Menemukan turunan piridin dengan potensi inhibitor IKK- β	Cukup relevan, terutama pada modulasi resistensi terkait mekanisme inflamasi
4	Benjamin et al., 2022	MRSA (<i>Staphylococcus aureus</i>)	QSAR pada turunan triazine	MD untuk simulasi kompleks ligan-target	Menunjukkan aktivitas anti-MRSA dari turunan triazine	Sangat relevan, langsung menargetkan strain MRSA resisten
5	Jiang et al.,	MRSA (<i>S. aureus</i>)	Integrasi	MD untuk	Kandidat inhibitor	Sangat relevan,

No	Referensi	Target Bakteri / Protein	Pendekatan QSAR	Analisis MD	Hasil	Relevansi dengan Resistensi
	2024		QSAR dengan ADMET	validasi dinamika ikatan	baru dengan profil ADMET baik	fokus pada desain anti-MRSA
6	Mandal & Das, 2017	Berbagai target bakteri resisten	Review QSAR in silico	Analisis integratif MD pada desain antimikroba	Menyajikan strategi komprehensif in silico melawan resistensi	Sangat relevan sebagai kerangka konseptual melawan resistensi global
7	Ye et al., 2022	Streptococcus (sigmacidins)	QSAR dengan docking	MD untuk verifikasi kestabilan ligan-target	Sigmatidins menunjukkan interaksi potensial terhadap Streptococcus	Relevan, menargetkan strain resisten Streptococcus
8	Edache et al., 2020	<i>Chlamydia trachomatis</i> (enzim PBP)	QSAR pada analog turunan amida	MD simulasi ikatan molekul kandidat	Kandidat inhibitor aktif pada PBP	Relevan, meski fokus spesifik pada <i>C. trachomatis</i> resisten
9	Xiong & Xu, 2024	<i>S. aureus</i> (turunan naphthalimidopropenediol)	3D-QSAR dan ADMET	MD dan docking	Senyawa turunan naphthalimidopropenediol efektif terhadap <i>S. aureus</i>	Sangat relevan, fokus langsung pada resistensi <i>S. aureus</i>
10	Manachou et al., 2024	1,3,4-oxadiazole derivatif (target antibakteri umum)	2D/3D-QSAR terpadu	MD untuk analisis ikatan	Mengidentifikasi agen antibakteri baru berbasis oksadiazol	Relevan, membuka jalur baru untuk senyawa antibakteri resisten

Hasil ekstraksi data pada Tabel 1. menunjukkan bahwa QSAR dan molecular dynamics (MD) memiliki kontribusi penting dalam mengidentifikasi kandidat antibakteri baru terhadap target protein spesifik. Studi oleh Bhaskar et al. (2023) menyoroti pengembangan inhibitor InhA melalui pendekatan 3D-QSAR dan MD, menghasilkan molekul dengan afinitas ikatan yang tinggi. Hal ini menunjukkan efektivitas metode in silico dalam memprediksi stabilitas interaksi ligan-protein yang relevan dengan penghambatan enzim kunci pada *Mycobacterium tuberculosis*. Dengan memanfaatkan virtual screening yang diperkuat oleh analisis QSAR, molekul-molekul potensial dapat diprioritaskan untuk evaluasi lebih lanjut. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa proses seleksi molekul melalui pendekatan komputasi dapat mempercepat pipeline penemuan obat. Dengan demikian, integrasi 3D-QSAR dan MD menjadi strategi yang kuat untuk mengembangkan terapi melawan resistensi tuberkulosis.

Sementara itu, Ali et al. (2024) mengeksplorasi senyawa fitokimia terhadap *Pseudomonas aeruginosa* menggunakan QSAR dan MD, serta analisis Free Energy Landscape (FEL). Penelitian ini memperlihatkan bahwa beberapa senyawa alami memiliki kemampuan menstabilkan interaksi dengan target enzim DNA gyrase B dan topoisomerase IV. Hasil ini menunjukkan bahwa sumber alami dapat menjadi reservoir penting bagi pengembangan kandidat antibakteri. Penggunaan QSAR dalam studi ini membantu memprediksi senyawa yang berpotensi aktif, sementara MD memastikan bahwa interaksi molekul dengan target tetap stabil dalam kondisi simulasi biologis. Dengan demikian, penelitian ini memperluas pemahaman bahwa pendekatan *in silico* dapat dimanfaatkan baik untuk senyawa sintesis maupun alami. Hal ini semakin menegaskan nilai diversifikasi sumber molekul dalam mengatasi resistensi *P. aeruginosa*.

Penelitian lain yang relevan terhadap resistensi MRSA dikemukakan oleh Benjamin et al. (2022) dan Jiang et al. (2024). Benjamin et al. (2022) memodelkan aktivitas anti-MRSA turunan triazine, sedangkan Jiang et al. (2024) mengintegrasikan QSAR dengan ADMET untuk merancang inhibitor baru. Studi Benjamin menegaskan bahwa turunan triazine memiliki aktivitas tinggi, sementara MD memperlihatkan kestabilan interaksi senyawa dengan target MRSA. Di sisi lain, Jiang menambahkan nilai dengan memasukkan prediksi farmakokinetik, memastikan bahwa molekul kandidat tidak hanya aktif tetapi juga memiliki profil farmakologi yang sesuai. Kedua penelitian ini menegaskan bahwa integrasi QSAR dan MD menghasilkan molekul dengan prospek yang lebih komprehensif. Oleh karena itu, fokus pada MRSA sebagai salah satu patogen prioritas menjadi bukti nyata relevansi metode *in silico* terhadap resistensi global.

Selain MRSA, target lain juga dikaji untuk memperluas spektrum antibakteri. Hammoudi et al. (2020) meneliti turunan piridin sebagai inhibitor IKK- β melalui QSAR, docking, dan MD. Walaupun fokusnya tidak langsung pada bakteri resisten, penghambatan IKK- β dapat mendukung efektivitas terapi dengan mengurangi respon inflamasi yang terkait resistensi. MD dalam penelitian ini berfungsi sebagai penguat validitas interaksi konformasi ligan dengan IKK- β . Temuan ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* juga dapat diarahkan untuk target host yang relevan dalam terapi infeksi. Dengan demikian, meski fokus antibakterinya tidak eksplisit, penelitian ini memperluas cakrawala penerapan QSAR dan MD. Hal ini menekankan pentingnya pendekatan multidimensi dalam pengembangan terapi terhadap resistensi.

Penelitian oleh Ye et al. (2022) juga memperkaya bukti dengan mengevaluasi sigmacidins terhadap *Streptococcus*. Melalui pendekatan QSAR, docking, dan MD, penelitian ini menemukan bahwa sigmacidins memiliki interaksi stabil terhadap target protein streptococci. Hal ini memperlihatkan bahwa pendekatan *in silico* efektif tidak hanya untuk bakteri gram-negatif tetapi juga untuk gram-positif. Relevansi penelitian ini semakin kuat mengingat *Streptococcus* juga menjadi salah satu patogen yang resisten terhadap berbagai antibiotik. QSAR memungkinkan prediksi senyawa aktif secara lebih cepat, sementara MD mengonfirmasi efektivitas dalam lingkungan simulasi biologis. Dengan temuan ini, metode komputasi terbukti memiliki cakupan luas dalam desain antibakteri lintas patogen. Oleh sebab itu, strategi ini dapat menjadi jembatan penting menuju penemuan antimikroba generasi baru.

Edache et al. (2020) berfokus pada *Chlamydia trachomatis* menggunakan analog turunan amida sebagai kandidat inhibitor. QSAR berhasil menyeleksi senyawa dengan prediksi aktivitas tinggi, sementara MD mengonfirmasi kestabilan ikatan pada protein PBP. Walaupun fokusnya pada patogen spesifik, hasil penelitian ini tetap relevan karena

memperlihatkan fleksibilitas pendekatan QSAR dan MD. Strategi ini dapat diterapkan pada berbagai mekanisme resistensi yang berbeda antar bakteri. Hal ini menegaskan bahwa integrasi QSAR dan MD tidak terbatas pada satu jenis target, melainkan dapat diaplikasikan secara universal. Dengan begitu, penelitian ini memperluas generalisasi manfaat metode *in silico*. Temuan ini mendukung gagasan bahwa keberhasilan pendekatan komputasi bergantung pada fleksibilitas lintas spesies patogen.

Demikian pula, Xiong & Xu (2024) mengembangkan turunan naphthalimidopropanediol sebagai agen antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini menggabungkan 3D-QSAR, ADMET, dan MD untuk memastikan efektivitas serta keamanan molekul kandidat. Hasilnya menunjukkan bahwa turunan tersebut memiliki potensi besar melawan strain *S. aureus* yang resisten. Integrasi ADMET memperkaya hasil dengan memastikan bahwa molekul yang dipilih juga memiliki karakteristik farmakokinetik yang sesuai. MD semakin memperkuat validasi dengan menegaskan stabilitas interaksi molekul dengan target bakteri. Dengan pendekatan ini, penelitian memberikan contoh konkret bagaimana pipeline *in silico* dapat menghasilkan kandidat antibakteri yang kuat. Hal ini menegaskan relevansi strategi QSAR dan MD dalam pengembangan terapi berbasis struktur.

Sementara itu, Manachou et al. (2024) memperkenalkan turunan 1,3,4-oksadiazol sebagai kandidat antibakteri baru. Dengan menggunakan kombinasi QSAR, desain molekul berbasis komputer, dan MD, penelitian ini berhasil menemukan senyawa dengan afinitas tinggi terhadap target antibakteri. Penemuan ini membuktikan bahwa desain senyawa berbasis struktur tetap relevan dalam menjawab tantangan resistensi. QSAR memfasilitasi penyaringan cepat molekul potensial, sementara MD memperlihatkan kekuatan interaksi pada tingkat molekuler. Dengan demikian, penelitian ini mendukung strategi desain molekul baru melalui pendekatan terpadu. Hal ini menekankan peran vital inovasi *in silico* dalam memperluas ruang kimia antibakteri. Temuan ini juga sejalan dengan urgensi global untuk menemukan kelas senyawa baru.

Mandal & Das (2017) melalui ulasannya menegaskan pentingnya integrasi pendekatan *in silico* untuk menghadapi resistensi antibiotik. Mereka menekankan bahwa QSAR dan MD dapat berfungsi sebagai strategi komprehensif dalam pipeline penemuan obat. Ulasan ini memperlihatkan nilai kolaborasi antara teknik prediksi aktivitas, validasi dinamika, serta integrasi dengan pendekatan bioinformatika lain. Penelitiannya juga menyoroti kebutuhan untuk memperkuat data *in silico* dengan uji biologis guna memastikan efektivitas kandidat molekul. Dengan demikian, ulasan ini berfungsi sebagai penguat kerangka teoritis bagi penelitian lainnya. Hal ini mempertegas bahwa metode komputasi menjadi fondasi penting dalam desain antibakteri modern.

Secara keseluruhan, kombinasi QSAR dan MD dalam penelitian-penelitian yang dianalisis memberikan bukti kuat bahwa pendekatan *in silico* mampu mempercepat identifikasi kandidat antibakteri resisten. QSAR terbukti efektif dalam prediksi awal, sementara MD memperkuat hasil dengan menampilkan kestabilan interaksi molekul. Variasi target protein seperti DNA gyrase, topoisomerase IV, IKK- β , dan PBP menunjukkan fleksibilitas metode ini pada berbagai patogen. Relevansi penelitian terhadap resistensi antibakteri global sangat tinggi, karena menghasilkan kandidat molekul yang siap untuk dikembangkan lebih lanjut secara eksperimental. Dengan adanya inovasi ini, metode *in silico* berpotensi besar menjadi pilar penting dalam pipeline penemuan obat antibakteri di masa depan. Oleh karena itu, QSAR dan MD

dapat dianggap sebagai strategi kunci menghadapi krisis resistensi antibiotik yang terus berkembang.

KESIMPULAN

Penelitian ini menegaskan bahwa pendekatan *in silico* melalui integrasi *Quantitative Structure–Activity Relationship* (QSAR) dan *Molecular Dynamics* (MD) merupakan strategi komputasional yang efektif dalam mempercepat proses penemuan kandidat obat antibakteri terhadap strain bakteri resisten. Berdasarkan hasil tinjauan literatur sistematis, kombinasi kedua metode ini mampu meningkatkan akurasi prediksi aktivitas antibakteri, kestabilan kompleks ligan–protein, serta validasi interaksi molekuler pada kondisi biologis simulatif. QSAR berperan dalam mengidentifikasi hubungan kuantitatif antara struktur kimia dan aktivitas biologis senyawa, sedangkan MD memberikan pemahaman mendalam terhadap dinamika molekul yang berkontribusi terhadap efektivitas dan selektivitas senyawa kandidat.

Hasil kajian menunjukkan bahwa integrasi QSAR dan MD telah berhasil diterapkan pada berbagai target protein penting seperti InhA, DNA gyrase, topoisomerase IV, penicillin-binding proteins (PBP), IKK- β , dan sigmacidins, dengan fokus pada patogen prioritas seperti *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Streptococcus spp.* Temuan-temuan ini memperlihatkan fleksibilitas metode komputasi dalam mengeksplorasi berbagai mekanisme resistensi bakteri, baik pada patogen Gram-positif maupun Gram-negatif. Pendekatan terintegrasi ini juga terbukti efisien dalam mengidentifikasi molekul aktif dengan profil farmakokinetik yang baik sebelum dilakukan validasi eksperimental.

Meskipun demikian, hasil tinjauan juga mengungkap bahwa sebagian besar penelitian yang ada masih bersifat parsial—banyak yang hanya memanfaatkan QSAR atau *molecular docking* tanpa diikuti simulasi MD secara menyeluruh. Hal ini menunjukkan adanya celah penelitian yang perlu diisi melalui pengembangan pipeline komprehensif yang menggabungkan berbagai metode *in silico* untuk meningkatkan reliabilitas hasil prediksi. Selain itu, masih terbatasnya studi yang mengaitkan hasil simulasi dengan uji biologis menyoroti pentingnya kolaborasi antara pendekatan komputasional dan eksperimental dalam riset antibakteri modern.

Dengan demikian, tinjauan sistematis ini memberikan kontribusi penting dalam memetakan perkembangan QSAR dan MD sebagai alat prediktif dan validatif dalam penemuan obat antibakteri resisten. Secara teoretis, penelitian ini memperkaya landasan ilmiah kimia medisinal dan bioinformatika dalam desain obat berbasis struktur. Secara praktis, hasilnya dapat menjadi rujukan bagi peneliti dan industri farmasi untuk mengoptimalkan strategi penemuan obat yang lebih cepat, murah, dan efisien. Integrasi QSAR–MD terbukti mampu mengurangi tingkat kegagalan dalam tahap uji eksperimental dan mempercepat transisi molekul kandidat menuju pengujian klinis, sehingga menjadi komponen penting dalam upaya global menghadapi krisis resistensi antibiotik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada yang telah mendukung penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A., Ali, A., Abida, A., Zaidi, S. H. H., Alsalman, A. J., Al Hawaj, M. A., Singla, N., & Imran, M. (2024). Exploring Phytochemical Compounds Against *Pseudomonas Aeruginosa* Using QSAR, Molecular Dynamics, and Free Energy Landscape. *Chemistryselect*, 9(37). <https://doi.org/10.1002/slct.202401865>
- Allam, A. A., Rudayni, H. A., Ahmed, N. A., & Alkhalil, F. F. A. (2025). Comprehensive insights into carbonic anhydrase inhibition: A triad of in vitro, in silico, and in vivo perspectives. *Enzyme and Microbial Technology*, 189(1), 110–309. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2025.110657>
- Amin, S., & Nabila, L. S. (2025). Review Artikel: Peran Pendekatan In Silico dalam Kimia Medisinal untuk Perancangan Senyawa Antibiotik Baru. *Indonesian Journal of Science*, 1(6), 101–112. <https://doi.org/https://doi.org/10.31004/science.v1i6.252>
- Amin, S., Nisa, F. K., Setiawati, Y., & Fauzan, M. A. A. (2025). Kajian Kimia Medisinal Ciprofloxacin: Mekanisme Kerja, Antibakteri, dan Pola Resistensi Bakteri. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(2), 121–131. <https://doi.org/10.55606/klinik.v4i2.3923>
- Amin, S., Nurazizah, G. A., & Khaerina, Y. (2025). Analisis Intervensi Edukatif terhadap Penggunaan Antibiotik Rasional: Kontribusi terhadap Pengendalian Resistensi Berdasarkan Kimia Medisinal. *Journal of Innovative and Creativity*, 5(2), 2385–2394. <https://doi.org/https://doi.org/10.31004/joecy.v5i2.491>
- Benjamin, I., Louis, H., Ekpen, F. O., Gber, T., Gideon, M. E., Ahmad, I., Unimuke, T. O., Akanimo, N. P., Patel, H. M., Eko, I. J., Simon, O., Agwamba, E. C., & Ejiofor, E. (2022). Modeling the anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Activity of (E)-6-chloro-N²-phenyl-N⁴-(4-Phenyl-5-(Phenyl Diazinyl)-2λ₃, 3 λ₂-Thiazol-2-yl)-1, 3, 5-Triazine-2,4- Diamine. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(1), 1–28. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2160773>
- Bhaskar, V., Manisha, D. S., Bhaskar, V., Zachariah, S. M., Abdelgawad, M. A., Ghoneim, M. M., & Mathew, B. (2023). In silico development of potential InhA inhibitors through 3D-QSAR analysis, virtual screening and molecular dynamics. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 43(3), 1329–1351. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2291549>
- Diane, A., El-Mrabet, A., Haloui, R., & El Monfalouti, H. (2025). Hybrid 2-Quinolone–1,2,3-triazole Compounds: Rational Design, In Silico Optimization, Synthesis, Characterization, and Antibacterial Evaluation. *Antibiotics*, 14(9), 877. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14090877>
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Edache, E. I., Uzairu, A., Mamza, P., & Shallangwa, G. A. (2020). *Computational Modeling and Molecular dynamics Simulations of Thiazolino 2-pyridone amide analog compounds as Chlamydia trachomatis inhibitor*. 1(3), 123–138. <https://doi.org/10.22034/JCHEMLETT.2021.262437.1011>
- Hammoudi, N.-E.-H., Benguerba, Y., Attoui, A., Hognon, C., Lemaoui, T., Sobhi, W., Benaicha, M., Badawi, M., & Monari, A. (2020). In silico drug discovery of IKK-β inhibitors from 2-amino-3-cyano-4-alkyl-6-(2-hydroxyphenyl) pyridine derivatives based on QSAR, docking, molecular dynamics and drug-likeness evaluation studies. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 40(2), 886–902. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1819878>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Jiang, H.-Y., Xu, J., Wang, Z., & Xiong, F. (2024). Design of Novel Anti-MRSA Inhibitors: A Computational Study Integrating QSAR, ADMET, and Molecular Dynamics Simulation. *New Journal of Chemistry*, 48(1). <https://doi.org/10.1039/d4nj03247k>
- Kumar, P. K., Nilewar, S. S., Bonthu, M. G., & Dudhe, S. P. (2025). Computational Drug Design and Docking Studies of Thiazole Derivatives Targeting Bacterial DNA Gyrase. *Indian Journal of Pharmaceutical and Catalysis Research*, 1(4), 40–53. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11012345>

- Manachou, M., Daoui, O., Abchir, O., Dahmani, R., Elkhatabi, S., Samadi, A., Belaidi, S., & Chtita, S. (2024). An antibacterial lead identification of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives based on molecular computer aided design approaches. *Scientific African*, 23(7), 1–28. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02078>
- Mandal, R. S., & Das, S. (2017). In Silico Approaches Toward Combating Antibiotic Resistance. In *Springer, Cham* (pp. 577–593). https://doi.org/10.1007/978-3-319-48683-3_25
- Murray, C. J. L. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Noumi, E., Snoussi, M., Bouali, N., Alshammari, M. M., & Badraoui, R. (2025). Structure-based virtual screening, molecular docking, and MD simulation studies: An in silico approach for identifying potential MBL inhibitors. *PLOS ONE*, 20(8), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324836>
- Oluwafemi, K. A., Jimoh, R. B., & Omoboyowa, D. A. (2024). Investigating the effect of 1,2-Dibenzoylhydrazine on Staphylococcus aureus using integrated computational approaches. *In Silico Pharmacology*, 12(1), 45. <https://doi.org/10.1007/s40203-024-00278-1>
- O'Neill, J. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. UK Government.
- Shaker, B., Lee, J., & Kim, D. (2023). In silico exploration of novel antibacterial agents: Integrating QSAR and molecular dynamics for drug discovery. *Frontiers in Microbiology*, 14(1), 1175562. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1175562>
- Silver, L. L. (2011). Challenges of antibacterial discovery. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), 71–109. <https://doi.org/10.1128/CMR.00030-10>
- Ventola, C. L. (2019). The antibiotic resistance crisis: part 1. *Pharmacy and Therapeutics*, 44(7), 410–415.
- WHO. (2024). *Antimicrobial resistance: Global situation, latest updates, and future strategies*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Xiong, F., & Xu, J. (2024). Design of Novel Naphthalimidopropanediol Derivatives as Staphylococcus Aureus Antibacterial Agents Utilizing 3D-QSAR, ADMET, Molecular Docking, and Dynamics Simulations. *Chemistryselect*, 59(7), 1544–1554. <https://doi.org/10.1002/slct.202404157>
- Ye, J., Yang, X., & Ma, C.-X. (2022). QSAR, Docking, and Molecular Dynamics Simulation Studies of Sigmacidins as Antimicrobials against Streptococci. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4085. <https://doi.org/10.3390/ijms23084085>
- Zhang, X., Li, H., & Wang, Y. (2022). Accelerating antibiotic discovery with integrated QSAR and molecular dynamics simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(12), 3101–3113. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00234>