AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK KULIT BIJI METE *(Anacardium occidentale)* DAN BUAH LERAK *(Sapindus rarak)* TERHADAP BAKTERI PENGHASIL ESBL *(Extended Spectrum Beta-Lactamase)* DENGAN *CHECKERBOARD ASSAY*

SKRIPSI



Oleh :

HUTAMA ABDILLAH HAQ

NIM. I1021221005

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2025

AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK KULIT BIJI METE *(Anacardium occidentale)* DAN BUAH LERAK *(Sapindus rarak)* TERHADAP BAKTERI PENGHASIL ESBL *(Extended Spectrum Beta-Lactamase)* DENGAN *CHECKERBOARD ASSAY*

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

Oleh :

HUTAMA ABDILLAH HAQ

NIM. I1021221005

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2025

SKRIPSI

AKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK KULIT BIJI METE (*Anacardium occidentale*) DAN BUAH LERAK *(Sapindus rarak)* TERHADAP BAKTERI PENGHASIL ESBL *(Extended Spectrum Beta-Lactamase)* DENGAN *CHECKERBOARD ASSAY*

OLEH:

HUTAMA ABDILLAH HAQ

NIM. I1021221005

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal: 11 Maret 2026

Disetujui,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Dr. Hariyanto IH, M.Si., Apt	**Fajar Nugraha, M.Sc., Apt**
NIP. 198501062009121009	**NIP. 198907012020121010**
Penguji Utama,	**Penguji Pendamping,**
Mohamad Andrie, M.Sc., Apt	**Dr. Hj. Sri Wahdaningsih, M.Sc., Apt**
NIP. 198105082008011008	**NIP. 198111012008012011**

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd., Ked
NIP. 198110042008012011

Lulus Tanggal : 11 Maret 2026
No. SK Dekan FK : 2978/DST/UN22.9/DT.00.10/2026
Tanggal SK : 8 Juni 2026

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hutama Abdillah Haq

NIM : I1021221005

Jurusan/Prodi : Farmasi

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Pontianak, 2 Maret 2026

Yang Membuat Pernyataan,

Hutama Abdillah Haq

NIM. I1021221005

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkah dan karunia-Nya sehingga naskah proposal skripsi dengan judul "Aktivitas Kombinasi Ekstrak Kulit Biji Mete (*Anacardium occidentale*) dan Buah Lerak (*Sapindus rarak*) Terhadap Bakteri Penghasil ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*) Dengan *Checkerboard Assay*" ini dapat diselesaikan dengan baik. Naskah ini diajukan sebagai salah satu tahapan dalam memenuhi persyaratan untuk mendapatkan gelar sarjana farmasi (S.Farm) di Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat pada tahun ajaran 2025/2026.

Proposal skripsi ini diselesaikan melalui proses yang panjang dan pastinya tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh sebab itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak yang telah memberikan bimbingan, bantuan, dan dukungan baik secara materi maupun spiritual, yaitu sebagai berikut.

1. dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
2. Dr. Bambang Wijianto, M.Sc., Apt. selaku Ketua Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
3. Nera Umilia Purwanti, M.Sc., Apt. selaku Koordinator Program Studi S1 Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
4. Dr. Hariyanto IH, M.Si., Apt selaku Pembimbing Utama dan Fajar Nugraha, M.Sc., Apt selaku Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu,

memberikan bimbingan dan pengarahan, serta senantiasa menyemangati penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi ini.

5. Mohamad Andrie, M.Sc., Apt selaku Penguji Utama dan Dr. Hj. Sri Wahdaningsih, M.Sc., Apt selaku Penguji Pendamping yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan yang berharga bagi penulis sehingga dapat menyelesaikan proposal skripsi ini
6. Muh. Akib Yuswar, M.Sc., Apt selaku Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan pengarahan, serta masukan yang berharga bagi penulis sehingga dapat menyelesaikan proposal skripsi ini.
7. Bapak/Ibu dosen dan civitas akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
8. Kedua orang tua penulis, yang selalu memberikan support dan mendampingi penulis dalam setiap hal yang dilakukan.
9. Sahabat penulis dalam grup "Tim Sukses Kompre" yang membersamai penulis dari awal perkuliahan dimulai hingga menyelesaikan tahap skripsi

Demikian proposal skripsi ini, semoga dapat bermanfaat bagi semua pihak. Penulis merasa masih banyak kekurangan dalam pembuatan naskah ini sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan.

Pontianak, 11 Maret 2026

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

SKRIPSI i

HALAMAN PENGESAHAN ii

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN iii

KATA PENGANTAR iv

DAFTAR ISI vi

DAFTAR TABEL x

DAFTAR GAMBAR xi

DAFTAR SINGKATAN xii

DAFTAR LAMPIRAN xiii

ABSTRAK xiv

ABSTRACT xv

BAB I PENDAHULUAN 1

I.1 Latar Belakang 1

I.2 Rumusan Masalah 2

I.3 Tujuan Penelitian 3

I.4 Manfaat Penelitian 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 4

II.1 Tanaman Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.) 4

II.1.1 Klasifikasi Tanaman Jambu Mete 4

II.1.2 Morfologi Tanaman Jambu Mete 4

II.1.3 Kandungan Senyawa Kulit Biji Mete 5

II.2 Tanaman Lerak (*Sapindus Rarak)* 6

II.2.1 Klasifikasi Tanaman Lerak 6

II.2.2 Morfologi Tanaman Lerak 6

II.2.3 Kandungan Senyawa Buah Lerak 7

II.3 Bakteri 9

II.3.1 *Klebsiella pneumoniae* 9

II.4 Mekanisme Resistensi Bakteri 10

II.5 *Extended Spectrum Beta-Lactamase* 12

II.6 Uji Aktivitas Antibakteri 12

II.6.1 Uji Difusi Sumuran 12

II.6.2 Mikrodilusi 13

II.6.3 Checkerboard Assay 14

II.8 Studi *in silico* 14

II.8.1 Molecular *Docking* 14

II.9 Landasan Teori 16

II.10 Kerangka Konsep 18

II.11 Hipotesis Penelitian 18

BAB III METODOLOGI PENELITIAN 20
III.1 Alat dan Bahan 20
III.1.1 Alat 20
III.1.2 Bahan 21
III.2 Bakteri 21
III.3 Prosedur Penelitian 21
III.1 Tempat dan Waktu Penelitian 21
III.2 Pengajuan Kaji Etik 22
III.3 Variabel Penelitian 22
III.4 Jalannya Penelitian 22
III.4.1 Uji *In Silico* 22
III.4.2 Pengumpulan dan Preparasi Sampel 24
III.4.3 Ekstraksi 24
III.4.4 Uji *In Vitro* 25
III.5 Analisis Data 30
III.6 Alur Penelitian 32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 33
IV.1 *Molecular Docking* 33
IV.1.1 Penyiapan Struktur Ligan 34
IV.1.2 Penyiapan Struktur Reseptor 38

IV.1.3 Validasi *Docking* 39

IV.1.4 *Docking* Ligan Uji Terhadap Reseptor 40

IV.2 Preparasi dan Ekstraksi Sampel 49

IV.3 Pengujian Aktivitas Antibakteri Zona Hambat dan Mikrodilusi 51

IV.4 Pengujian Aktivitas Kombinasi Metode *Checkerboard* 57

IV.5 Korelasi *Pearson* 61

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 63

V.1 Kesimpulan 63

V.2 Saran 63

DAFTAR PUSTAKA 65

LAMPIRAN 73

DAFTAR TABEL

Tabel **Halaman**

Tabel 1. Interpretasi Koefisien Korelasi[60] 31

Tabel 2. Hasil uji *Lipinski's Rule of Five* terhadap ligan uji 34

Tabel 3. Hasil minimize energy terhadap ligan uji..... 36

Tabel 4. Koordinat gridbox, gridsize..... 39

Tabel 5. Hasil docking senyawa ligan terhadap Reseptor SHV beta-lactamase dengan PDB ID 4ZAM 41

Tabel 6. Kesamaan residu asam amino pada reseptor SHV beta-lactamase 44

Tabel 7. Hasil docking senyawa ligan terhadap reseptor PBP 46

Tabel 8. Kesamaan Residu Asam Amino pada 8GPW 48

Tabel 9. Hasil Rendemen Ekstrak 50

Tabel 10. Diameter zona Hambat..... 51

Tabel 11. Hasil MIC 55

Tabel 12. Hasil uji ekstrak kombinasi dengan checkerboard 58

DAFTAR GAMBAR

Gambar **Halaman**

Gambar 1. Jambu Mete dan Kulit Biji Mete 5

Gambar 2. Buah Lerak[24] 7

Gambar 3. Struktur senyawa 6-octadecenoic acid dan norbornanone..... 9

Gambar 4. Pewarnaan Gram bakteri Klebsiella pneumoniae[32] 10

Gambar 5. Kerangka Konsep..... 18

Gambar 6. Ilustrasi Uji Difusi Sumuran..... 27

Gambar 7. Ilustrasi Uji Mikrodilusi[57]..... 28

Gambar 8. Ilustrasi Uji Checkerboard..... 30

Gambar 9. Alur Penelitian..... 32

Gambar 10. Pemisahan native ligand protein SHV Beta-Lactamase 38

Gambar 11. Visualisasi perbedaan posisi native ligand. 39

Gambar 12. Visualisasi 3D Interaksi Kelima Ligan Uji..... 43

Gambar 13. Visualisasi 3D interaksi kelima ligan uji terhadap protein PBP..... 47

Gambar 14. Hasil uji zona hambat ekstrak kulit biji mete 52

Gambar 15. Hasil analisis T test Kulit Biji Mete konsentrasi 25%..... 53

Gambar 16. Penentuan nilai MIC ekstrak kulit biji mete..... 55

Gambar 17. Mekanisme kerja Resazurin..... 56

Gambar 18. Pengujian ekstrak kombinasi dengan checkerboard 58

Gambar 19. Mekanisme kerja antibakteri..... 60

Gambar 20. Analisis Korelasi Pearson..... 61

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: *Analysis of Variance*
CNSL	: *Cashew Nut Shell Liquid*
ESBL	: *Extended Spectrum Beta-Lactamase*
FICI	: *Fractional Inhibitory Concentration Index*
MDRSO	: *Multidrug Resistant Organism*
MHA	: *Mueller Hinton Agar*
MHB	: *Mueller Hinton Broth*
MIC	: *Minimum Inhibitory Concentration*
PBPs	: *Penicillin Binding Proteins*
SPSS	: *Statistical Product and Service Solution*
WHO	: *World Health Organization*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kaji Etik 73

Lampiran 2. Determinasi Tanaman Kulit Biji Mete dan Buah Lerak 74

Lampiran 3. Certificate of Analysis Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 75

Lampiran 4. Payung Penelitian 76

Lampiran 5. Hasil Uji Statistik 77

Lampiran 6. Perhitungan Larutan Sampel Untuk Uji Difusi Sumuran 78

Lampiran 7. Perhitungan Larutan Stok Meropenem 79

ABSTRAK

Resistensi antibiotik akibat bakteri penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) merupakan permasalahan serius dalam kesehatan global karena membatasi efektivitas terapi antibiotik yang tersedia. Bahan alam menjadi salah satu alternatif yang menjanjikan, di antaranya kulit biji mete (*Anacardium occidentale* L.) yang kaya akan senyawa fenolik serta buah lerak (*Sapindus rarak*) yang mengandung saponin aktif. Kombinasi kedua bahan tersebut berpotensi menghasilkan efek antibakteri sinergis melalui mekanisme kerja yang saling melengkapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi ekstrak kulit biji mete dan buah lerak terhadap bakteri penghasil ESBL. Analisis *in silico* dilakukan menggunakan metode *molecular docking* untuk menilai afinitas senyawa aktif terhadap protein target. Uji *in vitro* dilakukan menggunakan metode difusi sumuran dan mikrodilusi untuk memperoleh data kuantitatif berupa zona hambat dan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Interaksi kombinasi dievaluasi menggunakan metode *checkerboard* dengan perhitungan *Fractional Inhibitory Concentration Index* (FICI). Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa cardol diene memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor SHV β-laktamase dengan energi ikatan sebesar −6,43 kcal/mol. Uji difusi menunjukkan bahwa ekstrak kulit biji mete pada konsentrasi 25% menghasilkan zona hambat sebesar 6,355±0,652 mm terhadap bakteri uji. Nilai MIC ekstrak tunggal kulit biji mete adalah 16384 µg/mL, sedangkan ekstrak buah lerak menunjukkan nilai >32768 µg/mL. Uji kombinasi menunjukkan efek indiferen terhadap bakteri penghasil ESBL. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa kedua ekstrak memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Klebsiella pneumoniae*, meskipun efektivitas kombinasi terhadap strain resisten masih terbatas. Senyawa aktif dalam ekstrak juga berpotensi berinteraksi dengan protein target bakteri.

Kata Kunci : Kulit Biji Mete, Buah Lerak, Kombinasi, Antibakteri, ESBL

ABSTRACT

Antibiotic resistance caused by bacteria that produce Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) is a serious global health issue because it limits the effectiveness of available antibiotic therapies. Natural materials offer a promising alternative, including cashew nut shells (Anacardium occidentale L.), which are rich in phenolic compounds, and lerak fruit (Sapindus rarak), which contains active saponins. The combination of these two materials has the potential to produce a synergistic antibacterial effect through complementary mechanisms of action. This study aims to evaluate the efficacy of a combination of cashew nut shell extract and lerak fruit extract against ESBL-producing bacteria. In silico analysis was conducted using molecular docking to assess the affinity of active compounds toward target proteins. In vitro tests were performed using well diffusion and microdilution methods to obtain quantitative data in the form of inhibition zones and Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values. Combination interactions were evaluated using the checkerboard method with Fractional Inhibitory Concentration Index (FICI) calculations. Molecular docking results showed that the cardol diene compound had the best affinity for the SHV β-lactamase receptor with a binding energy of −6.43 kcal/mol. Diffusion tests showed that cashew seed coat extract at a concentration of 25% produced an inhibition zone of 6.355 ± 0.652 mm against the test bacteria. The MIC value of the single extract of cashew seed coat was 16,384 µg/mL, while the lerak fruit extract showed a value of >32,768 µg/mL. The combination test showed an indifferent effect against ESBL-producing bacteria. Based on these results, it can be concluded that both extracts exhibit antibacterial activity against Klebsiella pneumoniae, although the effectiveness of the combination against resistant strains remains limited. The active compounds in the extracts also have the potential to interact with bacterial target proteins.

Keyword : Cashew Nut Shell, Soapberry, Combination, Antibacterial, ESBL

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Resistensi antibiotik merupakan faktor permasalahan kesehatan global yang semakin meningkat setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan resistensi antibiotik sebagai ancaman serius terhadap kesehatan masyarakat dunia. Infeksi akibat bakteri yang resisten terhadap antibiotik dilaporkan pada tahun 2022 sebagai penyebab utama dari hampir 5 juta kematian per tahun secara global.[1,2] Berdasarkan data Survei Nasional Resistensi Antimikroba dari Kementerian Kesehatan yang diterbitkan pada tahun 2021, prevalensi *multidrug resistant organism* (MDRO) dengan indikator bakteri *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*) tercatat berada dalam kisaran 50 hingga 82%.[3]

Prevalensi infeksi bakteri penghasil ESBL yang tinggi saat ini menjadi tantangan serius dalam upaya pengobatan. Penggunaan bahan alam dapat dimanfaatkan sebagai sumber bahan baku dalam pembuatan obat baru. Bahan baku alami yang berpotensi memiliki aktivitas antibakteri adalah kulit biji mete (*Anacardium occidentale* L.) dan buah lerak (*Sapindus rarak*). Kulit biji mete mengandung senyawa anakardat, kardanol, dan cardol, sedangkan buah lerak mengandung senyawa saponin seperti rarasaponin, raraosida A, dan mukuroziosida IIb.[4–6] Kombinasi ekstrak tanaman sebagai strategi pengembangan antibakteri menjadi penting dilakukan karena pendekatan ekstrak tunggal cenderung memiliki keterbatasan dari segi potensi aktivitas maupun risiko terjadinya resistensi ulang.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hujjatusainini dkk (2025) dan Samsuar dkk (2022), terbukti bahwa kombinasi dua ekstrak menunjukkan efektivitas antibakteri yang sinergis.[7,8] Temuan ini menguatkan urgensi untuk mengeksplorasi kombinasi ekstrak kulit biji mete yang kaya akan senyawa fenolik dengan buah lerak yang mengandung senyawa saponin aktif, karena kedua kelompok senyawa tersebut bekerja melalui mekanisme yang berbeda.

Aktivitas kombinasi senyawa dari kedua tanaman tersebut dianalisis melalui metode *checkerboard* untuk memberikan gambaran interaksi antara konsentrasi dari ekstrak dengan interpretasi hasil yaitu sinergis, indeferen, aditif, dan antagonis.[9,10,11] Dilanjutkan dengan analisis *in silico* melalui *molecular docking* terhadap protein target untuk menilai afinitas senyawa kulit biji mete dan buah lerak.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini difokuskan pada potensi kombinasi senyawa aktif dari ekstrak kulit biji mete dan buah lerak sebagai agen antibakteri terhadap bakteri penghasil ESBL. Pengujian dilakukan Analisis secara *in silico* untuk menilai afinitas energi ikatan dan interaksi senyawa aktif terhadap bakteri target. Kemudian pengujian dengan menggunakan metode *checkerboard* untuk memperoleh nilai *Fractional Inhibitory Concentration Index* (FICI).

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Bagaimana afinitas dan residu asam amino yang terbentuk antara senyawa uji terhadap reseptor target?

2. Bagaimana efektivitas kombinasi ekstrak kulit biji mete dan ekstrak buah lerak terhadap bakteri penghasil ESBL melalui metode *checkerboard*?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Menganalisis afinitas dan residu asam amino yang terbentuk antara senyawa uji terhadap reseptor target.
2. Menganalisis efektivitas kombinasi ekstrak kulit biji mete dan ekstrak buah lerak terhadap bakteri penghasil ESBL melalui metode *checkerboard*.

I.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat menjadi acuan dan referensi bagi peneliti selanjutnya yang akan mengkaji pengaruh kombinasi ekstrak kulit biji mete dan buah lerak terhadap bakteri penghasil ESBL, serta dapat memperkaya informasi tentang sumber bahan aktif alami sebagai pendukung efektivitas terapi antibiotik dan pengembangan obat antibiotik baru.