



**POTENSI ANTI-ADHESI SENYAWA AKTIF BUNGA  
*Hibiscus sabdariffa* PADA PENGHAMBATAN PROTEIN  
BabA DAN SabA *Helicobacter pylori* MELALUI STUDI *IN  
SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh :**

**MUHAMMAD HIDAYATUL ROHMAN  
21701101039**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2024**



**POTENSI ANTI-ADHESI SENYAWA AKTIF BUNGA  
*Hibiscus sabdariffa* PADA PENGHAMBATAN PROTEIN  
BabA DAN SabA *Helicobacter pylori* MELALUI STUDI *IN  
SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh :**

**MUHAMMAD HIDAYATUL ROHMAN**

**21701101039**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2024**



**POTENSI ANTI-ADHESI SENYAWA AKTIF BUNGA  
*Hibiscus sabdariffa* PADA PENGHAMBATAN PROTEIN  
BabA DAN SabA *Helicobacter pylori* MELALUI STUDI *IN  
SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh :**

**MUHAMMAD HIDAYATUL ROHMAN**

**21701101039**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2024**

## RINGKASAN

**Muhammad Hidayatul Rohman.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Agustus 2023. POTENSI ANTI-ADHESI SENYAWA AKTIF BUNGA *Hibiscus sabdariffa* PADA PENGHAMBATAN PROTEIN *Blood Antigen Binding Adhesin* (BabA) DAN *Sialic Acid Binding Adhesin* (SabA) *Helicobacter pylori* MELALUI STUDI *IN SILICO* . Pembimbing 1: Yoni Rina Bintari, S.Si, M.Sc., Pembimbing 2: Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD

**Pendahuluan:** *Helicobacter pylori* merupakan bakteri gram-negatif pada pencernaan manusia. Kolonisasi *H. pylori* pada epitel lambung dapat dicegah dengan menghambat proses adhesi. Protein *Blood Antigen Binding Adhesin* (BabA) dan *Sialic Acid Binding Adhesin* (SabA) merupakan protein terpenting pada adhesi *H. pylori*. Senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* telah diuji sebagai anti-adhesi, namun senyawa aktif yang berpotensi sebagai anti-adhesi melalui penghambatan BabA dan SabA belum diketahui sehingga perlu diteliti.

**Metode:** Prediksi potensi senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* dilakukan secara komputasi dengan *Autodock Vina*. Sebanyak 20 senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* diambil dari *PubChem*. Protein BabA (kode 4ZH7) dan protein SabA (kode 4O5J) diambil dari *Protein Data Bank*. Pemilihan senyawa terbaik dilihat melalui parameter nilai  $\Delta G$  dan kesamaan residu kemudian dibandingkan dengan kontrol yakni Lewis-b tetrasaccharida dan SleX (sialyl lewis-X). Prediksi fisikokimia serta parameter ADMET dievaluasi dengan *website pKCSM online tools*.

**Hasil:** Senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* berpotensi sebagai anti-adhesi pada protein BabA adalah Quercetin-3-glucoside ( $\Delta G$  -9,2 kkal/mol, 39%), Quercetin-3-sambioside ( $\Delta G$  -9,1 kkal/mol, 39%), Kaempferol-3-O-rutinoside ( $\Delta G$  -8,6 kkal/mol, 39%), dan Myricetin ( $\Delta G$  -7,1 kkal/mol, 39%). Senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* berpotensi sebagai anti-adhesi terhadap protein SabA adalah Tiliroside ( $\Delta G$  -8,8 kkal/mol, 33%) dan Quercetin-3-sambioside ( $\Delta G$  -8,5 kkal/mol, 67%). 18 senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* memenuhi kriteria *Lipinski rule of five* dan prediksi ADMET memiliki profil yang baik. 18 senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* memenuhi kriteria *Lipinski rule of five* dan prediksi ADMET memiliki profil yang baik.

**Kesimpulan:** Senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* terutama Quercetin-3-glucoside dan Quercetin-3-sambioside berikatan dengan kuat terhadap protein BabA dan SabA sehingga berpotensi menghambat adhesi *H. pylori*.

**Kata Kunci :** BabA, SabA, *Hibiscus sabdariffa*, *in silico*.



## SUMMARY

**Muhammad Hidayatul Rohman.** Faculty of Medicine, University of Islam Malang. August 2023. ANTI-ADHESION POTENTIAL OF *Hibiscus sabdariffa* FLOWER ACTIVE COMPOUNDS BY INHIBITING *Blood Antigen Binding Adhesin* (BabA) AND *Sialic Acid Binding Adhesin* (SabA) *Helicobacter pylori* PROTEIN THROUGH IN SILICO STUDY. Guide 1 : Yoni Rina Bintari, S.Si, M.Sc., Mentor 2 : Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD

**Introduction:** *Helicobacter pylori* is a gram-negative bacterium in human digestion. Colonization of *H. pylori* on the gastric epithelium can be prevented by inhibiting the adhesion process. *Blood Antigen Binding Adhesin* (BabA) protein and *Sialic Acid Binding Adhesin* (SabA) is the most important protein in adhesion of *H. pylori*. Active compounds of *H. sabdariffa* flowers have been tested as anti-adhesion, but the active compounds that have potential as anti-adhesion through BabA and SabA inhibition are still unknown so it needs to be studied.

**Method:** Prediction of potential active compounds of *H. sabdariffa* flowers was done computationally with Autodock Vina. Total 20 compounds of *H. sabdariffa* flower were taken from PubChem. BabA protein with (code 4ZH7) and SabA protein (code 4O5J) were taken from "*Protein Data Bank*". Selection of the best compound was seen through the parameters of  $\Delta G$  value and residue similarity and then compared with the controls, namely Lewis-b tetrasaccharide and SleX (Sialyl lewis-X). Physicochemical prediction and ADMET parameters were evaluated with the pKCSM online tools website.

**Result:** The active compounds of *H. sabdariffa* flower that has the potential as anti-adhesion to BabA protein is Quercetin-3-glucoside ( $\Delta G$  -9,2 kcal/mol, 39%), Quercetin-3-sambioside ( $\Delta G$  -9,1 kcal/mol, 39%), Kaempferol-3-O-rutinoside ( $\Delta G$  -8,6 kcal/mol, 39%), and Myricetin ( $\Delta G$  -7,1 kcal/mol, 39%). Active compounds of *H. sabdariffa* flowers have the potential as anti-adhesion to SabA protein are Tiliroside ( $\Delta G$  -8,8 kcal/mol, 33%) and Quercetin-3-sambioside ( $\Delta G$  -8,5 kcal/mol, 67%). 18 compounds from *H. sabdariffa* flower met the *Lipinski rule of five* criteria and the ADMET prediction had a good profile.

**Conclusion:** The active compound of *H. sabdariffa* flower, especially Quercetin-3-glucoside and Quercetin-3-sambioside bind strongly to BabA and SabA protein, potentially inhibiting *H. pylori* adhesion.

**Keyword:** BabA, SabA, *Hibiscus sabdariffa*, *in silico*.

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Di berbagai negara berkembang termasuk Indonesia, infeksi bakteri yang tinggi merupakan sebuah masalah. Salah satu jenis infeksi yang menjadi permasalahan kesehatan di Indonesia adalah infeksi pada sistem pencernaan salah satunya infeksi yang disebabkan oleh *Helicobacter pylori*. Berbagai macam penyakit disebabkan oleh bakteri ini, diantaranya yaitu gastritis yang merupakan satu dari sepuluh penyakit dengan jumlah pasien rawat inap terbanyak di Indonesia dengan persentase 4,9% dari total 30,154 kasus (Depkes RI, 2011). Prevalensi dari penyakit gastritis mencakup 274,396 kasus dari total 238,452,952 masyarakat di Indonesia (Risikesdas, 2011).

*Helicobacter pylori* mampu bertahan dalam suasana asam dikarenakan enzim urease yang terdapat dalam cairan lambung memecahnya dengan mengubah urea menjadi ammonia alkalin dan karbondioksida (Thaker *et al.*, 2016). Penularan infeksi ini dapat ditularkan secara oral-oral maupun fekal-oral sehingga *H. pylori* ditemukan pada saliva, muntahan dan tinja. Ketersediaan fasilitas sanitasi dan air bersih yang tidak memadai serta penggunaan toilet umum dapat meningkatkan penyebaran infeksi bakteri ini dikarenakan rendahnya kebersihan individu selain itu penggunaan sumur terutama sumur dangkal sebagai sumber air dapat meningkatkan resiko terinfeksi oleh *H. pylori* (Emerenini *et al.*, 2021).

Proses infeksi *Helicobacter pylori* memiliki beberapa tahapan diantaranya adhesi atau penempelan yang merupakan langkah awal dari *H. pylori* dalam menyebabkan infeksi. Dalam mekanisme adhesi, bakteri *H. pylori* dibantu oleh flagela yang membantu motilitas dari bakteri untuk menempel (Mahdi *et al*, 2014). Selain, proses ini juga dibantu oleh protein pengikat membran luar yang terdapat pada bakteri yaitu adhesin BabA dan SabA yang merupakan protein terpenting dalam proses adhesi *Helicobacter pylori*. Protein BabA memiliki kemampuan untuk mengikat erat pada bagian gula Le<sup>b</sup> (lewis b) pada permukaan sel epitel yang melapisi lambung terutama dimediasi oleh jaringan ikatan hidrogen, dimana ikatan hidrogen membantu mengikat protein BabA pada gula lewis-b dan setelah terikat protein BabA membantu bakteri *H. pylori* mempertahankan kontak dengan lapisan mukosa dan memfasilitasi adhesi dan kolonisasi bakteri pada permukaan lambung (Hage *et al*, 2015). Sedangkan protein SabA memiliki kemampuan untuk mengikat asam sialat yang terdapat pada lapisan mukosa lambung (Kusters J *et al.*, 2006). Kedua protein ini membantu perlekatan di epitel lambung sehingga proses kolonisasi bisa berjalan dengan baik (Clarke *et al.*, 2010).

Sebagai upaya pencegahan infeksi *H. pylori*, obat jenis anti-adhesi bermanfaat menjadikannya alternatif terapi pada infeksi. Kerja dari anti-adhesi ini melalui penghambatan perlekatan yang menyebabkan interferensi dengan perakitan reseptor terganggu dan apabila terjadi penghambatan maka penyebarannya pun bisa terhambat (Madle *et al.*, 2018). Beberapa penelitian yang mencari agen anti-adhesi telah menemukan bahwa salah satu herbal yang diketahui bersifat menghambat adhesi yaitu

*Hibiscus sabdariffa* (Asshiddiq *et al.*, 2021). Kandungan yang terdapat pada senyawa ini ialah tannin, flavonoid, fenol, alkaloid dan antosianin (Mohamed-Salem *et al.*, 2019). Ada banyak studi telah dilakukan terkait manfaatnya sebagai antibakteri, tetapi bagian yang paling banyak dikaji yaitu ada pada bunga yang mengandung senyawa aktif antibakteri, membentuk senyawa kompleks bersama protein melalui terbentuknya ikatan seperti ikatan hidrogen (Da-Costa-Rocha *et al.*, 2014). Secara *in vitro* potensi senyawa aktif yang ditemukan pada ekstrak bunga *H. sabdariffa* telah terbukti berperan sebagai antibakteri (Andreas. H *et al.*, 2019) dan secara *in silico* terdapat potensi anti-adhesi dari senyawa aktif yang diambil dari bunga *H. sabdariffa* (Islami *et al.*, 2021). Berdasarkan studi tersebut senyawa aktif *Hibiscus sabdariffa* dapat digunakan sebagai anti-adhesi.

Namun, mekanisme secara molekuler masih belum diketahui serta efeknya sebagai anti-adhesi tidak diketahui pada protein target dari *H. pylori*. Metode yang digunakan pada penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan *molecular docking* untuk mengamati bioaktivitas dari ligan senyawa aktif turunan flavonoid bunga *H. sabdariffa* berdasarkan parameter energi ikatan bebas dan residu asam amino yang terlibat, sebelum kemudian dilakukan pengujian di laboratorium. Pemakaian metode ini dapat mengurangi biaya serta penggunaan alat maupun bahan dapat dikurangi dan waktu menjadi ringkas untuk melakukan penelitian. Metode penelitian yang diterapkan adalah dengan melakukan penambatan ligan dengan protein BabA dan SabA yang merupakan protein adhesi target pada *H. pylori*. Selanjutnya melakukan prediksi



fisikokimia dan juga ADMET untuk mengetahui senyawa aktif yang dapat dijadikan sebagai kandidat obat.

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimanakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein BabA *Helicobacter pylori* ditinjau menggunakan metode *Molecular Docking*?
- 1.2.2 Bagaimanakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein SabA *Helicobacter pylori* ditinjau menggunakan metode *Molecular Docking*?
- 1.2.3 Bagaimanakah hasil prediksi fisikokimia dan ADMET dari senyawa aktif turunan flavonoid bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*)?

### 1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein BabA *Helicobacter pylori*.
- 1.3.2 Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif turunan flavonoid bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein SabA *Helicobacter pylori*.
- 1.3.3 Untuk mengetahui hasil prediksi fisikokimia dan ADMET dari senyawa aktif turunan flavonoid bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*).

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengetahuan terkait potensi senyawa aktif turunan flavonoid bunga *Hibiscus sabdariffa* dalam mencegah infeksi bakteri *Helicobacter pylori* berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dengan protein target.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pemanfaatan senyawa aktif turunan flavonoid bunga *Hibiscus sabdariffa* sebagai pilihan terapi herbal untuk mencegah infeksi bakteri *Helicobacter pylori*.

## BAB VII KESIMPULAN

### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini diperoleh kesimpulan bahwa:

1. Senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* yang memiliki potensi sebagai anti-adhesi terbaik terhadap protein BabA didapatkan pada senyawa Quercetin-3-glucoside, Quercetin-3-sambioside, Kaempferol-3-O-rutinoside, dan Myricetin.
2. Senyawa aktif bunga *H. sabdariffa* yang memiliki potensi sebagai anti-adhesi terbaik terhadap protein SabA didapatkan pada senyawa Quercetin-3-sambioside, dan Tiliroside.
3. Senyawa Quercetin-3-glucoside, Quercetin-3-sambioside, Kaempferol-3-O-rutinoside, dan Myricetin memiliki nilai  $\Delta G$  lebih rendah dibanding kontrol lewis-b tetrasaccharida.

### 7.2 Saran

Adapun saran yang dapat diusulkan guna menunjang penelitian selanjutnya dengan :

1. Melakukan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* untuk melihat perannya sebagai anti-adhesi pada senyawa Quercetin-3-glucoside, Quercetin-3-sambioside, Kaempferol-3-O-rutinoside, dan Myricetin.
2. Melakukan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* untuk melihat perannya sebagai anti-adhesi pada senyawa Quercetin-3-sambioside dan Tiliroside.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adamczak, A., Ożarowski, M. and Karpiński, T. M. 2019. *Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants*, Journal of Clinical Medicine, 9(1), p. 109. doi: 10.3390/jcm9010109.
- Algood, H. M. S., dan T. L. Cover. 2006. *Helicobacter pylori Persistence: an Overview of Interactions between H. pylori and Host Immune Defenses*. Clin. Microbiol. Rev. 19 : 597-613.
- Alameri, A., Al Hillan, A., Museedi, A. S., Oglah, A., Alklhero, M., Velaquez, S. T. 2020. *Emphysematous gastritis in the setting of chronic abdominal pain*. European Journal of Case Reports in Internal Medicine, 7(9).
- American Pharmacist Association. 2008. Drug Information Handbook, 17th ed., Lexi-com Inc., Ohio.
- Andreas Hensel, Melanie Deipenbrock. 2019. *Polymethoxylated flavones from Orthosiphon stamineus leaves as antiadhesive compounds against uropathogenic E. coli*. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104387.
- Ansari, S., and Yamaoka, Y. 2019. *Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity*. Toxins, 11(11), 677.
- Ariel Brilliant Islami. 2021. *Potensi Antiadhesi Senyawa Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa) dalam Berikatan dengan Protein Adhesin GbpA Vibrio cholerae*. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang.
- Athariani, Y. H., Probosuseno, Nugroho, A.E . 2016. *Helicobacter Pylori Medical Pathaways and Clinical Outcomes in Patients With Helicobacter*. Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi, 6(2), 151-158.
- Biswal, J., Jayaprakash, P., Kumar, R.S., Vekatraman, G., Poopandi, S., Rangasamy, R., and Jeyaraman, J. 2019. *Identification of Pak1 inhibitors using water thermodynamic analysis*. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.
- Bitencourt-Ferreira, G., Pintro, V. O., and de Azevedo, W. F. 2019. *Docking with autodock4*. Docking Screens for Drug Discovery, 125-148.

- Burley, S. K., Berman, H. M., Christie, C., Duarte, J. M., Feng, Z., Westbrook, J., and Zardecki, C. 2018. RSCB Protein Data Bank: Sustaining a living digital data resource that enables breakthroughs in scientific research and biomedical education. *Protein Science*, 27(1), 316-330.
- Clarke AM, Ndip LM, Ndip RN, et al. 2010. *An overview of pathogenesis and epidemiology of Helicobacter pylori infection*. *African journal of Microbiology Research*, Vol 4 (6).
- Clyne, M., B. Dolan, dan E. P. Reeves. 2007. *Bacterial factors that mediate Colonization of the stomach and virulence of Helicobacter pylori*. *FEMS. Microbiol. Lett.* 268 :135 -143.
- Da-Costa-Rocha, I. et al. 2014. *Hibiscus sabdariffa L., - A phytochemical and pharmacological review', food chemistry*, 165, pp. 424-443. doi:10.1016/j.foodchem.
- Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. 2011. *Profil Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta. 2012.
- Domanska, G., C. Motz, M. Meinecke, A. Harsman, P. Papatheodoru, B. Reljic, E. A. Dian—othrop, A. Galmiche, O. Kepp, L. Becker, K. Gunnewig, R. Wagner, dan J. Rassow. 2010. *Helicobacter pylori VacA Toxin/Subunit p34: Targeting of an Anion Channel to the Inner Mitochondrial Membrane*. *PloS Pathog.* 6(4): e1000878. Doi: 10.1371/journal.ppat.1000878.
- El-Din, H. M. A., Loutfy, S. A., Fathy, N., Elberry, M. H. Mayla, A. M., Kassem, S., Naqvi, A. 2016. *Molecular docking based screening of compounds againsts VP40 from Ebola virus*. *Bioinformation.* 12(3), 192).
- Emereini, F. C., Nwolisa, E. C., Iregbu, F. U., Eke, C. B., and Ikefuna, A. N. 2021. *Prevalence and risk factors for Helicobacter pylori infection among children in Owerri, Nigeria*. *Nigerian Journal of clinical practice*, 24(8), 1188-1193.
- Eno, E. A., Mbonu, J. L., Louis, H., Patrick-Inezi, F. S., Gber, T. E., Unimuke, T. O., and Offiong, O. E. 2022. *Antimicrobial activities of 1-phenyl-3-methyl-4-trichloroacetyl-pyrazolone: Experimental, DFT studies, and molecular docking investigation*. *Journal of the Indian Chemical Society*, 99(7), 100524.
- Farhadi, F. et al. 2019. *Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: An update review', phytotherapy research*, 33(1),pp. 13-40. doi :



10.1002/ptr.6208.

- Ferreira, L.G., Dos-Santos,R.N.,Olivia, G, and Andricopulo, A.D, 2015. *Molecular Docking and Structured Based Drug Design Strategies*. *Molecules*, (20): 13384-13421.
- Hage, N., Howard, T., Philips, C., Brassington, C., Overman, R., Debreczeni, J., Gellert, P., Stolnik, S., Winkler, G.S., Falcone, F.H. 2015. *Structural basis of lewis b antigen binding by the Helicobacter pylori adhesin BabA*. *Sci. Adv.* 1(7).
- Hanoush, D. A., Al-Auqaili, A.H., Mansour, M., Ghosh, A. 2022. *Molecular Docking, Molecular Dynamic Simulation and ADME of Some Plant Extracts and their Effects on COVID-19 Patients*. *Tropical Journal of Natural Product Research*. 6(8).
- Iwata, H., Matsuo, T., Mamada, H., Motomura, T., Matsushita, M., Fujiwara, T., Handa, K. 2021. *Prediction of total drug clearance in humans using animal data: Proposal of a multimodal learning method based on deep learning*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 110(4), 1834-1841.
- Karasev, D., Sobolev, B., Lagunin, A., Filimonov, D., and Poroikov, V. 2019. *Prediction of protein-ligand interaction based on the positional similarity scores derived from amino acid sequences*. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 24.
- Kemenkes Ri. 2011. *Riset Kesehatan Dasar, RISKESDAS*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Khare, C.P. 2007. *Hibiscus sabdariffa Linn. Indian Medicinal Plants*, 8(1), 1-1. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-70638-2\\_749](https://doi.org/10.1007/978-0-387-70638-2_749).
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ.2006. *Pathogenesis of Helicobacter pylori infection*. *Clin Microbial Rev* 19:449-490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
- Luhata, L. P., Luhata, W. G. 2017. *Tiliroside: biosynthesis, bioactivity and structure activity relationship (SAR)-A review*. *Journal Phytophatmacol*. 6,343-8.
- Madle W.K., Ajeel M.A., Alkataan M.A., Aeel A.A., and Abd-alwahab W.I.A.,2018. *Anti-adhesion therapy, a promising alternative in the infections treatment*. *Iraqi Journal of Pharmacy*. 15(1): 46-60

- Mahdi B. 2014. *Immune Response to Helicobacter pylori trends in Helicobacter pylori Infection*. Croatia: InTech Publishers; Chapter 2.
- Mahesh, A. V. S., and Tandri, S. S. 2019. *Helicobacter pylori among the cases of gastritis: a one year study at a tertiary care hospital of South India*. International Surgery Journal, 6(12), 4294-4298.
- Malik, A., Manan, A., and Mirza, M.U. 2017. *Molecular docking and in silico ADMET studies of silibinin and glycyrrhetic acid anti-inflammatory activity*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 16(1), 67-74.
- Masters, L., Eagon, S., Heying, M. 2020. *Evaluation of consensus scoring methods for AutoDock Vina, smina and idock*. Journal of Molecular Graphics and Modelling. 96, 107532.
- McConkey B, Sobolev V, Edelman M. 2002. 'The performance of current methods in ligand-protein docking'. Current Science. 83(7).
- Mimuro, H., T. Suzuki, S. Nagai, G. Rieder, M. Suzuki, T. Nagai, Y. Fujita, K. Nagamatsu, I. N. Ishijima, S. Koyasu, R. Haas, dan C. Sasakawa. 2007. *Helicobacter pylori Dampens Gut Epithelial Self-Renewal by inhibiting Apoptosis, a Bacterial mimuro et al. Strategy to Enhance Colonization of The Stomach Cell and Host Microbe* 250-263.
- Mohamed-Salem, R., Rodriguez, F.C., Nieto-Pelegrin E., Conde-valentin B., Rumbero A, and Martinez-Quiles N. 2019. *Aqueous extract of Hibiscus sabdariffa inhibits pedestal induction by enteropathogenic E. Coli and promotes bacterial filamentation in vitro*. PLOS ONE, 14(3): e0213580.
- Nguyen, T. L. A., Bhattacharya, D. 2022. *Antimicrobial activity of quercetin: an approach to its mechanism principle*. Molecules. 27(8), 2494.
- Ogadimma, Chi D, Xianborg S, Chibuke C. Udenigwe. 2022. *Bioinformatics analysis of adhesin-binding potential and ADME/Tox Profile of anti-Helicobacter pylori peptides derived from wheat germ proteins*. Department of Chemistry and Biomolecular Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, K1N 6N5, Canada.
- Olewi, A. Q., Al-Jeilawi, O. H., Dayl, S. A. 2023. *Synthesis, Characterization of Some Thiourea Derivates Based on 4-Methoxybenzoyl Chlorides as Antioxidants and Study of Molecular Docking*. Iraqi Journal of Science. 1-12.

- Pang, S.S., Nguyen, S.T.S., Perry, A.J., Day, C.J., Panjekar, S., Tiralongo, J., Whisstock, J.C., Kwok, T., 2014. *The three-dimensional structure of the extracellular adhesion domain of the sialic acid-binding adhesin abA from Helicobacter pylori*. J. Biol. Chem. 289 (10).
- Parente, F., Cucino, C., Anderloni, A., Grandinetti, G., Porro, G.B., 2003. *Treatment of Helicobacter pylori infection using a novel anti-adhesion compound (30 sialyllactose sodium salt). A double blind, placebo-controlled clinical study*. Helicobacter 8(4), 252-256.
- Pangaribuan, L. 2016. *Pemanfaatan Masker Bunga Rosela untuk Pencerahan Kulit Wajah*. Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera, 14(2).
- Peristiowati, Y. 2012. *Kemampuan Whole cell Helicobacter pylori dalam menginduksi Degradasi kolagen tipe IV Melalui peningkatan Aktivitas Makrofag*. Doi: <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2010.026.01.4>.
- Pires, D. E., Blundell, T. L., Ascher, D. B. 2015. *pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures*. Journal of medicinal chemistry. 58(9), 4066-4072.
- Purnomo, R. Y., Hakim, R and damayanti, D. S. 2015. *Potensi Antimalaria Senyawa Azadiractin, Gedunin, dan Nimbolide dalam mengikat PfATP6 dan Menghambat Lactate Dehydrogenase : Studi In Silico*. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.
- Pruteanu, M., Hernandez Lobato, J. I., Stach, T., Hengge, R. 2020. *Common plant flavonoids prevent the assembly curli fibres and can interfere with bacterial biofilm formation*. Environmental Microbiology. 22(12), 5280-5299.
- Radosz-Komoniewska, H, bek, T., Jozwiak, J., martirosian, G. 2005. *Pathogenicity of helicobacter pylori infection*. Clinical Microbiology and Infection, 11(8), 602-610.
- Rauf, M. A., Zubair, S., Azhar, A. 2015. *Ligand docking and binding site analysis with pymol and autodock/vina*. International Journal of Basic and Applied Sciences. 4(2), 168.
- Riaz., G.and Chopra, R., 2018. *A review on phytochemistry and therapeutic uses of Hibiscus sabdariffa L.*, Biomedicine and Pharmacotherapy, 102(May 2017), pp. 575-586. Doi:10.1016/j.bipha,2018.03.023.

- Riswandy, A., Didit A., Budiyarti, L. Y. 2014. *Aktivitas ekstrak air kelopak bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L.) terhadap pertumbuhan Streptococcus mutans in vitro*. Dentino (Jur. Ked. Gigi), 2(1), 60-64.
- Sabah, F. S. 2021. *Flavonoids, their types, chemistry and therapeutic efficacy*. Misan Journal of Academic Studies. 20(41), 45-64..
- Sarala, S., Geetha, S. K., Muthu, S., and Irfan, A. 2021. *Theoretical investigation on influence of protic and aprotic solvents effect and structural Monomer, Dimer, Van-der Waals and Hirshfeld surface analysis for clonidine molecule*. Computational and Theoretical Chemistry, I204, 113397.
- Schaduangrat, N., Lampa, S., Simeon, S., Gleeson, M. P., Spjuth, O., and Nantasenamat, C. 2020. *Towards reproducible computational drug discovery*. Journal of cheminformatics, 12, 1-30.
- Singh, R., Spyrakis, F., Cozzini, P., Paiardini, A., Pascarella, S., and Mozzarelli, A. 2013. *Chemogenomics of pyridoxal 5-phosphate dependent enzymes*. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 28(1), 183-194.
- Sugita, M., Sugiyama, S., Fujie, T., Yoshikawa, Y., Yanagisawa, K., Ohue, M., Akiyama, Y. 2021. *Large-scale membrane permeability prediction of cyclic peptides crossing a lipid bilayer based on enhanced sampling molecular dynamics simulations*. Journal of chemical information and modeling. 61(7), 3681-3695.
- Surbayanti S, Triawan A, Poelengan M. 2020. *Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L.) sebagai Antibakteri*. Sainstech J peneliti dan Pengkaji Sains dan Teknol. 23(1):78-83. Doi 10.37277/stch.v23il.569.
- Soegianto L., Hertianni T., pramono S. 2016. *Isolasi dan Identifikasi Zat antibakteri dan antikuonum sensing dalam ekstrak kelopak bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa)*. Ilmu Kefarmasian Indonesia; 14(2): 212-218.
- Taylor, J. A., Sichel, S. R. and Salama, N. R. 2019. *Bent bacteria: a comparison of cell shape mechanism in proteobacteria*. Annual review of microbiology, 73, 457-480.
- Thaker, Y., Moon, A., Afzali, A. 2016. *Helicobacter pylori: a review of epidemiology, treatment, and management*. Journal Clinical Gastroenterol Treat. 2(2), 1-5.

Vasker, I. A. 2014. *Protein-protein docking: From interaction to interactome*. Biophysical Journal, 107(8), 1785-1793.

Yamaoka, Y. 2008. *Roles of Helicobacter pylori BabA in gastroduodenal pathogenesis*. World journal of gastroenterology: WJG, 14(27), 4265.

