

**Peran Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus  
sabdariffa*) dalam Perlekatan pada Protein Fimbriae  
*SafD Salmonella enterica serotype Typhi*  
Menggunakan Studi *In Silico***

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**GHAZI**

**21601101029**

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

**2021**



**Peran Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus  
sabdariffa*) dalam Perlekatan pada Protein Fimbriae  
*SafD Salmonella enterica serotype Typhi*  
Menggunakan Studi *In Silico***

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh  
**GHAZI**

**21601101029**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**

**Peran Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus  
sabdariffa*) dalam Perlekatan pada Protein Fimbriae  
*SafD Salmonella enterica serotype Typhi*  
Menggunakan Studi *In Silico***

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**GHAZI**

**21601101029**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**






# SKRIPSI

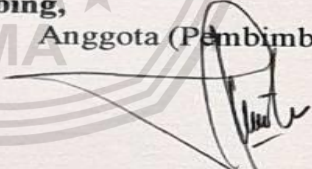
**Peran Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dalam Perlekatan pada Protein Fimbriae *SafD Salmonella enterica serotype Typhi* Menggunakan Studi *In Silico***

Oleh  
**GHAZI**  
21601101029


Telah Dipertahankan Di Depan Penguji  
Pada Tanggal 13 Januari 2021  
Dan Dinyatakan Memenuhi Syarat

Menyetujui  
**Komisi Pembimbing,**  
Ketua (Pembimbing I) Anggota (Pembimbing II)

  
drh. K. H. M. Zainul Fadli, M.Kes  
NPP. 188.02.00015

  
Yoyon Arif Martino, S.Si, M.Kes  
NPP. 205.02.00002

Malang, 18 Januari 2021  
Program Studi Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang  
**Dekan**

  
dr. Rahma Triliana, M.Kes., PhD  
NPP. 205.02.00001



JUDUL TUGAS AKHIR:

**Peran Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dalam Perlekatan pada Protein Fimbriae *SafD Salmonella enterica serotype Typhi* Menggunakan Studi *In Silico***

Nama Mahasiswa : Ghazi  
NIM : 21601101029  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran

**KOMISI PEMBIMBING**

Ketua : drh. K. H. M. Zainul Fadli, M.Kes  
Anggota : Yoyon Arif Martino, S.Si, M.Kes

**TIM DOSEN PENGUJI**

Dosen Penguji I : Dr. H. Yudi Purnomo, S.Si, Apt, M.Kes  
Dosen Penguji II : dr. Sasi Purwanti, Sp.KK

Tanggal Ujian : 13 Januari 2021  
SK Penguji : 106/A341/U.10/D/A.06/XI/2020





### PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah SKRIPSI ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah SKRIPSI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia SKRIPSI ini di gugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (SARJANA KEDOKTERAN) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan perundang-undangan yang berlaku (UU. No.20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan pasal 70).

Malang, 13 Januari 2021

Mahasiswa



Nama : Ghazi

NIM : 21601101029

PS : Kedokteran FK UNISMA



## RINGKASAN

**Ghazi.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Januari 2021. Peran Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dalam Perlekatan pada Protein Fimbriae *SafD Salmonella enterica serotype* Typhi Menggunakan Studi *In Silico*. Pembimbing 1: M. Zainul Fadli. Pembimbing 2: Yoyon Arif Martino. Pemilik pohon penelitian: Rio Risandiansyah

**Pendahuluan:** Bakteri *Salmonella sp.* dapat menyebabkan gangguan pencernaan seperti demam tifoid. Pengobatan tradisional dengan menggunakan tanaman herbal telah diwariskan oleh nenek moyang secara turun temurun hingga sekarang. Kelopak bunga dari Rosella dinilai memiliki manfaat dibidang kesehatan, sehingga banyak dikaji dan diteliti. Manfaat yang didapatkan berasal dari kandungan senyawa aktif yang dimiliki tanaman herbal. Kelopak bunga Rosella mengandung berbagai macam senyawa flavonoid yang memiliki efek anti-adhesi. Namun mekanisme pengikatan senyawa aktif flavonoid pada fimbriae bakteri tersebut belum diketahui. Oleh karena itu, penelitian mengenai mekanismenya secara *in silico* perlu untuk dilakukan.

**Metode:** Penambatan senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella terhadap protein target *SafD Salmonella enterica serotype* Typhi dievaluasi secara *in silico* menggunakan *docking server* dengan kontrol ciprofloxacin. Parameter penilaian penambatan dengan menganalisis nilai energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan dan residu asam amino.

**Hasil:** Senyawa flavonoid kelopak bunga Rosella yang diidentifikasi memiliki afinitas yang tinggi dengan nilai diatas kontrol ciprofloxacin. Senyawa dengan nilai energi ikatan bebas terbaik yaitu *Kaemferol-3-O-sabubioside* pada protein target fimbriae *SafD* -9,14 kcal/mol.

**Kesimpulan:** Senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) berpotensi dapat berikatan kuat (perlekatan) pada protein target fimbriae *SafD Salmonella enterica saerotype* Typhi.

**Kata Kunci:** *Anti-adhesi, Hibiscus sabdariffa, Molecular docking.*

## SUMMARY

**Ghazi.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, January 2021. Role of Flavonoids of Rosella Calyx (*Hibiscus sabdariffa*) on Binding with Fimbriae Protein *SafD* *Salmonella enterica serotype* Typhi using *In Silico* Study. Supervisor 1: M. Zainul Fadli. Supervisor 2: Yoyon Arif Martino. Research tree owner: Rio Risandiansyah.

**Introduction:** *Salmonella sp.* bacteria could cause gastrointestinal problem, especially typhoid fever. Traditional medicine using herbal plants has been passed down from generation to generation until now. Rosella calyx is considered to have health benefits, so they have been studied and researched a lot. The benefits obtained come from the active compound content of herbal plants. The calyx of roselle contains of flavonoid compounds that has anti-adhesive effect of unknown mechanism. Therefore, this research aimed to determine the active compounds and find their anti-adhesive mechanism of action.

**Method:** The potency of roselle calyx flavonoid compounds to bind with *SafD* of *Salmonella enterica serotype* Typhi were evaluated by *molecular docking*, compared with ciprofloxacin. *Parameter docking assessed* by analyzing the value of free binding energy, inhibition constant, surface interactions and amino acid residues.

**Result:** Roselle's flavonoid active compound, *Kaempferol-3-O-sambubioside* has the best affinity to target protein fimbriae *SafD* with free binding energy of -9,14 kcal / mol above control values. Flavonoids active compound of roselle calyx has great affinity values than ciprofloxacin as a control.

**Conclusion:** Flavonoid active compounds of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) have potential to bind through target protein *SafD*.

**Keyword:** *Anti-adhesive, Hibiscus sabdariffa, Molecular docking*



## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Infeksi bakteri sangat tinggi dan sering terjadi di Indonesia. Negara Indonesia terletak di daerah tropis, merupakan kondisi lingkungan yang cocok bagi bakteri untuk tumbuh dan berkembang biak. Kasus infeksi yang sering terjadi di Indonesia adalah infeksi pada sistem *Gastrointestinal Tract (GIT)*. *Salmonella enterica* adalah bakteri gram-negatif dengan basil anaerob berflagel yang diketahui ada lebih dari 1.800 *serotype* spesies. Bakteri *Salmonella* dapat menyebabkan gangguan pencernaan seperti demam tifoid atau demam enterik melalui makanan terkontaminasi yang dicerna atau *food bourne*. Hewan merupakan pembawa utama dan penyebaran penyakit terutama melalui rute *fecal-oral* (Baron, 1996).

Patogenesis dari bakteri *Salmonella* memiliki banyak faktor virulensi seperti tipe sistem sekresi, kapsul, plasmid, dan fimbriae (Rehman *et al.*, 2019). Proses adhesi (perlekatan) dengan sel inang diketahui menjadi faktor patogenesis demam tifoid. Mula-mula bakteri akan mempresentasikan fimbriae di permukaan membran bakteri dan reseptor sel inang untuk memfasilitasi penempelan (Rehman *et al.*, 2019). Fimbriae operon *SafD* yang dimiliki oleh *Salmonella* digunakan untuk mengenali sel inang (Zeng *et al.*, 2017). Tempat berkembang biaknya bakteri berada di lamina propria kemudian akan masuk ke peredaran darah dan terjadi proses bakteremia yang bersifat asimtomatis. Perjalanan selanjutnya, bakteri menuju organ-organ lain yaitu hepar dan sumsum tulang untuk melepaskan endotoksin ke pembuluh darah. Pelepasan

endotoksin akan menyebabkan bakteremia kedua yang bersifat simptomatis (Cita, 2011).

Obat jenis anti-adhesi dapat menjadi alternatif sebagai terapi terhadap infeksi bakteri. Anti-adhesi akan bekerja menghambat pembentukan reseptor bakteri dan proses adhesi biosintesis sel ke inang (Madle *et al.*, 2018). Tanaman herbal memiliki banyak senyawa aktif (alkaloid, minyak atsiri, glikosida, flavonoid, tanin, fenol, dan resin) yang sudah banyak diketahui memiliki efek antibakteri (Sandikci Altunatmaz *et al.*, 2016). Dengan sifat anti-adhesi dari senyawa aktif flavonoid kelopak Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) diharapkan dapat memberikan penanganan yang lebih mudah dan efektif terhadap infeksi bakteri *Salmonella enterica serotype* Typhi.

Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) adalah tanaman yang cukup terkenal di negara Indonesia. Kelopak bunga dari Rosella dinilai memiliki manfaat dibidang kesehatan, sehingga banyak dikaji dan diteliti. Manfaat yang didapatkan berasal dari kandungan senyawa aktif tanaman herbal yang meliputi fenol, alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, asam organik, antosianin dan polisakarida (Nurnasari and Khuluq, 2018). Komponen senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella dapat membentuk sebuah ikatan pada membran sel bakteri yang menyebabkan permeabilitas membran sel bakteri meningkat. Pada penelitian Al-Hashimi tahun 2012 menyebutkan bahwa proanthocyanin dari Rosella mengubah struktural dari *P-fimbriae* dari bakteri yang dapat menghambat proses adhesi dan pembentukan *biofilm* (Riaz and Chopra, 2018).

Perlunya penelitian lebih lanjut untuk membuktikan mekanisme kerja dari senyawa aktif flavonoid kelopak Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) memiliki aktifitas sebagai anti-adhesi. Penelitian ini dilakukan melalui pendekatan *in silico*, dengan

menambatkan ligan dari senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan protein target *SafD*. Kemudian hasil penambatan akan dibandingkan dengan obat antibakteri ciprofloxacin. Protein target *SafD* dipilih karena protein tersebut merupakan mekanisme pertama dalam proses adhesi dari *Salmonella enterica serotype* Typhi. Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan mekanisme kerja senyawa aktif flavonoid kelopak Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) sebagai agen anti-adhesi dan mempercepat proses pencarian obat demam tifoid.

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dapat berikatan terhadap protein adhesi *SafD* pada fimbriae *Salmonella enterica serotype* Typhi metode *Molecular Docking*?
2. Apakah obat antibakteri Ciprofloxacin dapat berikatan terhadap protein adhesi *SafD* pada fimbriae *Salmonella enterica serotype* Typhi metode *Molecular Docking*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui penambatan *molecular docking* senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein *SafD* pada fimbriae *Salmonella enterica serotype* Typhi dengan studi *In Silico*.
2. Membuktikan potensi anti-adhesi senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein *SafD* pada fimbriae *Salmonella enterica serotype* Typhi metode *Molecular Docking*.



## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah tentang mekanisme senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) memiliki aktivitas sebagai anti-adhesi.
2. Menginformasikan bahwa senyawa aktif flavonoid dari Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dapat berikatan dengan protein target *SafD Salmonella enterica serotype Typhi* studi *In Silico*.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi landasan ilmiah untuk modifikasi ligan yang dapat mengikat protein *SafD* yang terdapat pada fimbriae *Salmonella enterica serotype Typhi*.
2. Menjadi landasan ilmiah digunakannya ekstrak kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sadariffa*) sebagai obat anti-adhesi.

## BAB VII KESIMPULAN

### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi *in silico* disimpulkan bahwa senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella berpotensi dapat berikatan kuat (perlekatan) pada protein target fimbriae *SafD* milik *Salmonella enterica serotype Typhi*.

### 7.2 Saran

Peneliti menyarankan hal – hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan.

1. Pada penelitian lebih lanjut disarankan melakukan penambatan pada domain lain protein lainnya dengan ligan senyawa aktif flavonoid.
2. Perlu penelitian lebih lanjut menggunakan studi *in vitro* mengenai mekanisme perubahan struktur protein target oleh senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*).



## DAFTAR PUSTAKA

- Adameczak, 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.
- Arwansyah, Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Current Biochemistry*, 1(in silico), 36–39.
- Baron, S. (1996) *Medical Microbiology. 4th edition, University of Texas Medical Branch at Galveston.*
- Berman et al. 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 28(1):235- 242
- Bikadi, Z. and Hazai, E. 2009. “Application of the PM6 semiempirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock”. *Journal of Cheminformatics*. 1(15)
- Chang, R. 2003. *Kimia Dasar Konsep-Konsep Inti Edisi Ketiga Jilid 2*. Penerbit Erlangga PT. Gelora Aksara Pratama. Jakarta
- Cita, Y. P. (2011). Bakteri Salmonella typhi dan demam tifoid. *Jurnal Kesehatan Masyarakat September - Maret 2011*, 6(1), 42–46.
- Cushnie, T. P. T. and Lamb, A. J. (2005) ‘Antimicrobial activity of flavonoids’, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), pp. 343–356. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002.
- 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.2014.05.002.

Damayanti, D. S., Utomo, D. H. and Kusuma, C. (2017) ‘Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study’, *In Silico Pharmacology*, 5(1). doi: 10.1007/s40203-017-0023-3.

Darmawati, S. (2008). Keanekaragaman Genetik *Salmonella typhi*. *Jurnal Kesehatan*, 2(1), 27–33.

Docking Server. 2015. About Docking Server, Feature, and Referensi. <http://www.dockingserver.com/web>, 18 Juni 2015

Dufresne, K. and Daigle, F. (2017) ‘*Salmonella Fimbriae*: What is the Clue to Their Hairdo?’, *Current Topics in Salmonella and Salmonellosis*. doi: 10.5772/67189.

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., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>

Firmasyah, R.R. 2015. “Efek Antihipertensi Dekokta Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) Melalui Penghambatan tACE (Studi In Silico)”. Malang : Fakultas Kedokteran UNISMA

- Geldenhuys, W.J., Baasch Kevin E, Watson M., Allen David., and Van Ven Schyf Cornelis J. 2006. Optimizing the Use of Open-Source Software Applications in Drug Discovery. DDT
- Gherzi, Dario and Sanchez, Roberto. 2009. Improving Accuracy and Efficiency of Blind Protein-Ligand Docking by Focusing on Predicted Binding Sites Proteins. 74:4170424
- Jajere, S. M. (2019). A review of Salmonella enterica with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. April-2019, 12(4), 504–521. doi:10.14202/vetworld.2019.504-521
- Jawetz, M., et al. 2010. Mikrobiologi Kedokteran. Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Jennifer, H. and Saptutyningasih, E. (2015) ‘Preferensi Individu Terhadap Pengobatan’, *Jurnal Ekonomi dan Studi Pembangunan*, 16(April), pp. 26–41.
- Kemenkes RI. (2006). KMK No. 364 ttg Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. In *KMK No. 364 ttg Pedoman Pengendalian Demam Tifoid\_2* (p. 41).
- 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)
- Kojić-Prodić, B. and Molčanov, K. (2008) ‘The nature of hydrogen bond: New insights into old theories’, *Acta Chimica Slovenica*, 55(4), pp. 692–708.
- Krachler, A. M. and Orth, K. (2013) ‘Targeting the bacteria-host interface strategies in anti-adhesion therapy’, *Virulence*, 4(4), pp. 284–294. doi: 10.4161/viru.24606.

Madle, W. K. *et al.* (2018) ‘Anti-adhesion therapy , a promising alternative in the infections treatment .’, 15(1).

Mardianingrum, R., Herlina, T. and Supratman, U. (2015) ‘ISOLASI DAN MOLECULAR DOCKING SENYAWA 6,7-DIHIDRO-17-HIDROKSIERISOTRIN DARI DAUN DADAP BELENDUNG (*Erythrina poeppigiana*) TERHADAP AKTIVITAS SITOTOKSIK ANTIKANKER PAYUDARA MCF-7’, *Chimica et Natura Acta*, 3(3), pp. 90–93. doi: 10.24198/cna.v3.n3.9213.

Maryani, Herti dan L. Kristiani. *Khasiat dan Manfaat Rosella*. Jakarta : Agromedia Pustaka. 2005.

McConkey BJ, Sobolev V, Edelman M. 2002. “The performance of current methods in ligand-protein docking”. *Current Science*. 83(7)

Mohamed-Salem, R., Fernandez, C. R., Nieto-Pelegrin, E., Conde-Valentin, B., Rumero, A., & 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), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213580>

Mubarika, S. A. Z., Damayanti, D. S. and Dewi, A. R. (2020) ‘Studi In Silico : Potensi Anthelmintik Senyawa Aktif Bawang putih ( *Allium sativum* L . ) dalam Menghambat Protein Target Acetylcholinesterase , Beta tubulin dan Aktivasi Voltage dependent L type Calcium Channel In Silico Study : Anthelmintic Potential of’, pp. 83–93.



Mukesh, B. and Rakesh, K. (2011) 'ISSN 2229-3566 Review Article MOLECULAR DOCKING : A REVIEW Bachwani Mukesh \*, Kumar Rakesh', *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(6), pp. 1746–1751.

Narita, Vanny et al. 2012. Analisis Bioinformatika Berbasis WEB untuk Eksplorasi Enzim Kitosanase Berdasarkan Kemiripan Sekuens. *Jurnal AlAzhar Indonesia Seri Sains dan Teknologi*.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 24797519, 2-o-Caffeoylhydroxycitric acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-o-Caffeoylhydroxycitric-acid>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 12310830, Chlorogensaure. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorogensaure>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 237332, 5-Hydroxymethylfurfural. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Hydroxymethylfurfural>. diakses 29 November 2020

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5281762, 5-O-Caffeoylshikimic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-O-Caffeoylshikimic-acid>. diakses 29 November 2020

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 1794427, Chlorogenic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorogenic-acid..> diakses 29 November 2020

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 14158103, p-Coumaroylquinic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/p-Coumaroylquinic-acid.> diakses 29 November 2020

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 370, Gallic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gallic-acid.> diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 44258801, Leucoside. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Leucoside.> diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 7428, Methyl gallate <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methyl-gallate.> diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 72, 3,4-Dihydroxybenzoic acid.

[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3\\_4-Dihydroxybenzoic-acid](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_4-Dihydroxybenzoic-acid).  
diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 11972438, Protocatechuic acid 3-glucoside. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Protocatechuic-acid-3-glucoside>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 25203368, Quercetin-3-glucoside. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin-3-glucoside>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5280805, Rutin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rutin>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5487635, Quercetin 3-sambubioside. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin-3-sambubioside>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 9798666, Cryptochlorogenic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cryptochlorogenic-acid>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 689043, Caffeic acid.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caffeic-acid>. Retrieved 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5315832, Isochlorogenic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isochlorogenic-acid>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 630, 1,3,4-Trihydroxy-5-oxo-cyclohexanecarboxylic acid. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1\\_3\\_4-Trihydroxy-5-oxo-cyclohexanecarboxylic-acid](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_3_4-Trihydroxy-5-oxo-cyclohexanecarboxylic-acid). 29 Diakses November 2020

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 13962928, 1-O-Feruloyl-beta-D-glucose. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-O-Feruloyl-beta-D-glucose>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 10177048, 4-O-Feruloyl-D-quinic acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-O-Feruloyl-D-quinic-acid>. Retrieved 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 65056, (+)-Epicatechin-3-O-gallate. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epicatechin-3-O-gallate>. Diakses 29 November 2020.



National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5282102, Astragalin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Astragalin>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5318767, Nicotiflorin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotiflorin>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5281672, Myricetin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Myricetin>. Diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5320835, Quercetin 3,4'-diglucoside. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin-3\\_4\\_-diglucoside](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin-3_4_-diglucoside). diakses 29 November 2020.

National Center for Biotechnology Information, 2020. PubChem Compound Summary for CID 5320686, Tiliroside. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tiliroside>. Diakses 29 November 2020.

Nidianti, E., Utomo, E. P., & Himawan, T. (2014). Studi Interaksi Molekul Komponen Minyak Nilam Dengan Reseptor Olfaktori Sebagai Repellent Nyamuk Culex

- sp Secara In Silico dan In Vitro. *Kimia Student Journal Universitas Brawijaya Malang*, 1(2), 227–233.
- Nogueira, L. G. *et al.* (2015) ‘Eclética Química’, 40, pp. 173–179.
- Nurnasari, E. and Khuluq, A. D. (2018) ‘Potensi Diversifikasi Rosela Herbal (*Hibiscus sabdariffa* L.) untuk Pangan dan Kesehatan’, *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri*, 9(2), p. 82. doi: 10.21082/btsm.v9n2.2017.82-92.
- Purnomo, Y., Soeatmadji, D. W., Sumitro, S. B., & Widodo, M. A. (2015). Anti-diabetic potential of *Urena lobata* leaf extract through inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 645–649. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.014>
- Rarey, M., Kramer, B., & Lengauer, T. 1998. “Docking of hydrophobic ligands with interaction-based matching algorithms”. *J. Comput. Aided Mol.* 4.
- Rehman, T., Yin, L., Latif, M. B., Chen, J., Wang, K., Geng, Y., Huang, X., Abaidullah, M., Guo, H., & Ouyang, P. (2019). Adhesive mechanism of different *Salmonella* fimbrial adhesins. *Microbial Pathogenesis*, 137(April). <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103748>
- Remaut, H. *et al.* (2006) ‘Donor-Strand Exchange in Chaperone-Assisted Pilus Assembly Proceeds through a Concerted  $\beta$  Strand Displacement Mechanism’, *Molecular Cell*, 22(6), pp. 831–842. doi: 10.1016/j.molcel.2006.05.033.
- 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.biopha.2018.03.023.

Siregar, T. N. (2019). 11. The Isolation And Identification Of Bacteria Salmonella Sp On Quail Egg Shell In Traditional Markets Ulee Kareng Banda Aceh. *11. The Isolation And Identification Of Bacteria Salmonella Sp On Quail Egg Shell In Traditional Markets Ulee Kareng Banda Aceh*, 13(1), 79–87.  
<https://doi.org/10.21157/j.med.vet..v13i1.4226.g10075>

Sugiarto, Bambang *et al.* 2007. *Kimia Dasar 1*. Surabaya: UNESA University Press.

Thai T, Salisbury BH, Zito PM. Ciprofloxacin. 2020 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30571075.

Ulfa, F. and Handayani, O. W. K. (2018) ‘Kejadian Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Pagiyanten’, *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 2(2), pp. 227–238. doi: 10.15294/higeia.v2i2.17900.

Viceconti, M., Henney, A., & Morley-Fletcher, E. (2016). In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *International Journal of Clinical Trials*, 3(2), 37. <https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20161408>

WHO. (2018). Typhoid and other invasive salmonellosis. *Who*, 1–13.

Xie, Xiang-Qun. 2010. Exploiting PubChem for Virtual Screening. *Expert Opin Drug Discov.* 5(12): 1205-1220

Yuliana, D., Bahtiar, F. I. and Najib, A. (2013) ‘In Silico Screening of Chemical Compounds from Roselle ( *Hibiscus Sabdariffa* ) as Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibitor Used PyRx Program’, *Journal of Science and Technology*, 3(12), pp. 1158–1160.

Zeng, L., Zhang, L., Wang, P., & Meng, G. (2017). Structural basis of inang recognition and biofilm formation by *Salmonella* *saf* pili. *ELife*, 6, 1–24.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.28619>

