

**STUDI *In Silico* POTENSI SENYAWA AKTIF  
BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa*)  
SEBAGAI ANTI-ADHESI DALAM  
MENGHAMBAT PROTEIN TARGET FIMH dan  
PAPG BAKTERI *Eschericia coli***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh  
**EKO HARI PRASETYO**  
21501101096

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2022**



**STUDI *In Silico* POTENSI SENYAWA AKTIF  
BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa*)  
SEBAGAI ANTI-ADHESI DALAM  
MENGHAMBAT PROTEIN TARGET FIMH dan  
PAPG BAKTERI *Eschericia coli***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**EKO HARI PRASETYO**

**21501101096**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2022**



**STUDI *In Silico* POTENSI SENYAWA AKTIF  
BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa*)  
SEBAGAI ANTI-ADHESI DALAM  
MENGHAMBAT PROTEIN TARGET FIMH dan  
PAPG BAKTERI *Eschericia coli***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan**

**Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**EKO HARI PRASETYO**

**21501101096**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2022**

## POTENSI SENYAWA AKTIF BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa*) SEBAGAI ANTI-ADHESI DALAM MENGHAMBAT PROTEIN TARGET FimH DAN PapG BAKTERI *Escherichia coli*

Eko Hari Prasetyo, Rio Risandiansyah, Reza Hakim\*  
 Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penghambatan infeksi *E. coli* dapat dilakukan dengan menghambat penempelan dari bakteri pada sel inang. Senyawa aktif bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) yang memiliki potensi sebagai anti-adhesi pada bakteri *E. coli*, namun masih belum diketahui senyawa aktif dan mekanisme yang bekerja. Pada penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi senyawa aktif bunga rosella sebagai anti-adhesi dengan mekanisme penghambatan protein Adhesin FimH dan PapG secara *in silico*.

**Metode:** Penelitian dilakukan secara penambatan molekul. Afinitas senyawa aktif bunga rosella terhadap protein FimH dan PapG diukur menggunakan *website docking server* dengan parameter energi ikatan bebas, luas permukaan, konstanta inhibisi dan residu asam amino. Kontrol terhadap FimH adalah Methyl alpha-D-mannopyranoside dan kontrol terhadap PapG adalah D-Galactose.

**Hasil:** Pada hasil kontrol Methyl alpha-D-mannopyranoside didapatkan nilai energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) -5,20 kkal/mol, luas permukaan 435.852 Å, konstanta inhibisi 182,10 µM serta 11 residu asam amino. Hasil kontrol D-Galactose didapatkan  $\Delta G$  -7,08 kkal/mol luas permukaan 343,949 Å, konstanta inhibisi 6,43 µM serta 4 residu asam amino. Senyawa aktif memiliki afinitas yang terbaik terhadap FimH antara lain Quercetin-3-rutinoside dengan  $\Delta G$  -9,61 kkal/mol, Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)  $\Delta G$  -9,12 kkal/mol, Kaempferol-3-glucoside  $\Delta G$  -8,17 kkal/mol. Senyawa aktif memiliki afinitas yang tinggi terhadap PapG antara lain Quercetin-3-rutinoside  $\Delta G$  -9,24 kkal/mol, Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)  $\Delta G$  -9,09 kkal/mol, Kaempferol-3-O-rutinoside (Nicotiflorin)  $\Delta G$  -8,66 kkal/mol. Ketiga senyawa terbaik memiliki luas permukaan lebih tinggi dari kontrol, memiliki konstanta inhibisi lebih kecil dibandingkan kontrol dan memiliki kesamaan residu asam amino yang sama dibandingkan kontrol.

**Kesimpulan:** Senyawa aktif bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) derivat quercetin dan kampferol diprediksi dapat menghambat adhesi *E. coli* dengan berikatan pada sisi aktif protein FimH dan PapG.

**Kata Kunci :** *Anti-adhesi; Hibiscus sabdariffa; in silico.*

## POTENTIAL ACTIVE COMPOUNDS OF ROSELLA FLOWER (*Hibiscus sabdariffa*) AS ANTI-ADHESI IN INHIBIT PROTEIN OF FimH AND PapG BACTERIA

### *Escherichia coli*

Eko Hari Prasetyo, Rio Risandiansyah, Reza Hakim\*  
 Faculty of Medicine University of Islam Malang

### ABSTRACT

**Introduction:** Inhibition of *E. coli* infection can be done by inhibiting the ingestion of bacteria in host cells. The active compound of rosella flower (*Hibiscus sabdariffa*) which has the potential as anti-adhesion to *E. coli* bacteria, but the active compound and the mechanism that works are still unknown. This study aims to predict the potential of the active compound of rosella flower as an anti-adhesion with an *in silico* mechanism of inhibition of Adhesin FimH and PapG proteins.

**Method:** This research is molecular docking. The affinity of the rosella flower active compounds for protein FimH and PapG was measured using a *website docking server* with parameters are free bond energy, surface area, konstanta inhibisi and amino acid residues. The control for FimH is Methyl alpha-D-mannopyranoside and the control for PapG is D-Galactose.

**Results:** the control results of Methyl alpha-D-mannopyranoside, the free bond energy value ( $\Delta G$ ) -5.20 kcal/mol, surface area was 435.852 Å, inhibition constant 182.10 µM and 11 amino acid residues. D-Galactose control results obtained  $\Delta G$  -7.08 kcal/mol, surface area 343.949 Å, inhibition constant 6.43 µM and 4 amino acid residues. The active compounds that have the best affinity for FimH include Quercetin-3-rutinoside with  $\Delta G$  -9.61 kcal/mol with amino acid equation, Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)  $\Delta G$  -9.12 kcal/mol, Kaempferol-3-glucoside  $\Delta G$  -8.17 kcal/mol. Active compounds that have a high affinity for PapG include Quercetin-3-rutinoside  $\Delta G$  -9.24 kcal/mol, Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside)  $\Delta G$  -9.09 kcal/mol, Kaempferol-3-O-rutinoside (Nicotiflorin)  $\Delta G$  -8.66 kcal/mol. The three best compounds had a higher surface area than the control, had a lower inhibition constant than the control and had the same amino acid residues as the control.

**Conclusion:** The active compounds of rosella flower (*Hibiscus sabdariffa*) derived from quercetin and campferol are predicted to inhibit *E. coli* adhesion by binding to the active sites of FimH and PapG proteins.

**Keywords:** *anti-adhesi; Hibiscus sabdariffa; in silico.*

\*Correspondence:

Rio Risandiansyah

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: Jl MT Haryono 193 Malang City, East Java Indonesia, 65145



University of Islam Malang  
**REPOSITORY**



© Hak Cipta Milik UNISMA

[repository.unisma.ac.id](http://repository.unisma.ac.id)



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

*Escherichia coli* adalah bakteri gram negatif berbentuk batang yang paling banyak menginfeksi saluran kemih dan saluran pencernaan, *E. coli* sendiri adalah normal flora yang banyak ditemukan didalam tubuh manusia, khususnya sistem pencernaan (Sarshar et al. 2020). Suatu penelitian dengan sampel 1000 pasien rawat inap di rumah sakit menunjukkan bahwa *E. coli* penyebab utama bakteremia, dan memiliki angka mortalitas sampai 48%. Bahkan sering dijumpai adanya resistensi atau *Multi drug resistance (MDR)* (Seputra 2020). Potensi *E. coli* sebagai penyebab penyakit infeksi karena faktor-faktor virulensi yang dimiliki, diantaranya adanya fimbria, polisakarida kapsul, O-antigen, kapsul, lipopolisakarida, aerobaktin, hemolisin, dan sitotoksin lainnya (Fairbrother & Ngeleka. 1994). Fimbria dan hemolisin merupakan faktor virulensi yang penting (Brauner et al., 1995). Hemolisin berfungsi meningkatkan kemampuan *E.coli* untuk bertahan hidup dalam aliran darah dengan mediasi resistensi terhadap fagositosis (Welch et al. 1995). fimbria pada *E. coli* merupakan fimbria adhesin, yaitu faktor virulensi yang berperan dalam proses perlekatan pada permukaan sel pada awal proses infeksi, fimbria yang dimiliki oleh *E. coli* paling banyak diekspresikan adalah protein FimH dan PapG yang memiliki fungsi sebagai protein adhesi biotik, yaitu penempelannya yang terfokus pada sel epitel inang (Sarshar et al. 2020).

FimH adalah protein dua domain, terdiri dari N-terminal, domain lektin pengikat mannoside (FimH L) dan terminal-C domain pilin (FimH P ). Struktur terdiri dua domain FimH adalah prasyarat untuk pembentukan ikatan tangkap karena interaksi antara FimH L dan FimH P menentukan keadaan konformasi ikatan terhadap Methyl alpha-D-mannopyranoside (Mohamed-Salem et al. 2019). P fimbria adalah struktur komposit yang sangat terorganisir terdiri dari batang fimbrial yang disambung ujung ke ujung menjadi fleksibel tipis serat yang disebut ujung fibrillum. PapG, yang merupakan protein 35-kDa yang terletak di ujung distal fibrillum, disambungkan ke ujung fibrillum melalui adaptor khusus protein yang disebut PapF. Ujung fibrillum bergabung dengan batang fimbrial oleh protein adaptor khusus PapK. Itu determinan fimbrial yang bertanggung Spesifik Galaktose pengikatan yang dimediasi oleh P fimbriae yaitu PapG (Peng Zhao et al. 2016).

Salah satu sumber alami yang diduga mengandung senyawa aktif yang dapat berperan sebagai anti-adhesi adalah bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*). Berdasarkan penelitian secara *in silico* diperoleh data kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) memiliki banyak senyawa aktif yang dapat digunakan sebagai agen anti-adhesi pada bakteri gram negatif (Sauer, Sperry, and Rohr 2016). Uji fitokimia pada ekstrak bunga rosella menemukan senyawa aktif flavonoid terutama 2erivate kaempferol dan quercetin (Peng Zhao et al. 2016). Potensi dan mekanisme kerja dari senyawa aktif bunga Rosella sebagai anti-adhesi belum diketahui, terutama untuk bakteri *E. coli*. Penelitian ini akan menguji penambatan senyawa aktif dari bunga rosella terhadap protein adhesin yang dimiliki oleh *E. coli* yaitu FimH dan PapG dengan pendekatan *in silico*. Hasil dari *molecular docking* akan diukur luas permukaan, nilai konstanta inhibisi (Ki), nilai

energi ikatan bebas, dan ikatan residu asam amino sehingga kemampuan dan mekanisme kerja dari senyawa aktif akan diketahui (Islami et al. 2021).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap FimH dibandingkan dengan Methyl-alpha-D-mannoside?
2. Bagaimanakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap PapG dibandingkan dengan D-Galactosa?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap FimH dibandingkan dengan Methyl-alpha-D-mannoside.
2. Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap papG dibandingkan dengan D-Galactosa.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat menjadi landasan teori mengenai potensi senyawa aktif kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dalam mencegah infeksi bakteri *Eschericia coli* berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dengan protein target.



### 1.4.2 Manfaat Praktis

Menambah pemanfaatan senyawa aktif kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) sebagai pilihan terapi herbal untuk mencegah infeksi bakteri *Escherichia coli*.

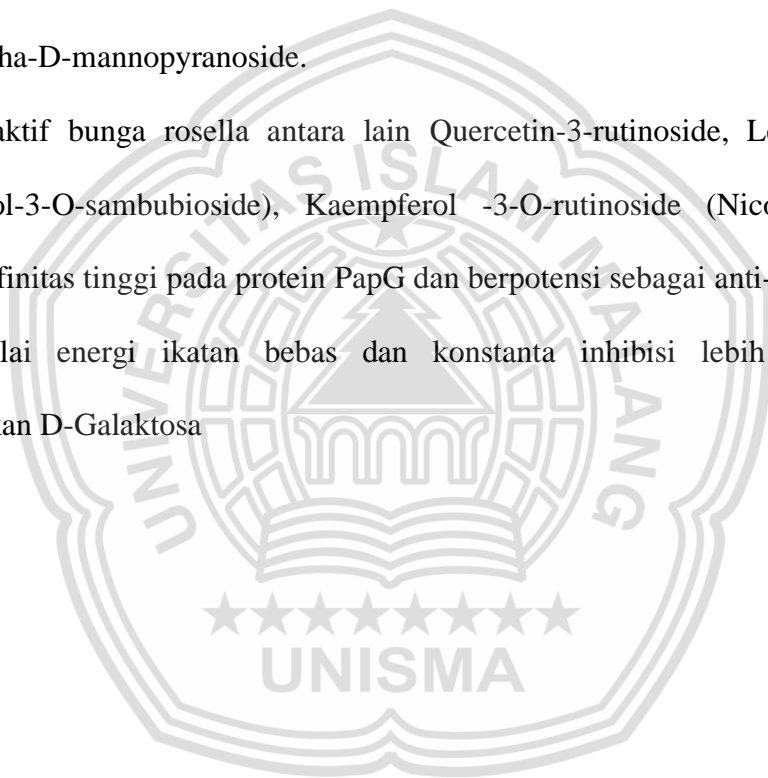


## BAB VII

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

1. Senyawa aktif bunga rosella antara Quercetin-3-rutinoside, Leucoside(kaempferol-3-O-sambubioside), Kaempferol-3-glucoside memiliki afinitas tinggi pada protein FimH dan berpotensi sebagai anti-andhesi, dengan nilai energi ikatan bebas dan konstanta inhibisi lebih rendah dibandingkan Methyl alpha-D-mannopyranoside.
2. Senyawa aktif bunga rosella antara lain Quercetin-3-rutinoside, Leucoside (kaempferol-3-O-sambubioside), Kaempferol -3-O-rutinoside (Nicotiflorin) memiliki afinitas tinggi pada protein PapG dan berpotensi sebagai anti-andhesi, dengan nilai energi ikatan bebas dan konstanta inhibisi lebih rendah dibandingkan D-Galaktosa



## 7.2 SARAN

1. Perlu dilakukan pengujian anti-adhesi lanjutan senyawa aktif Quercetin-3-rutinoside, Kaempferol-3-glucoside, Leucoside (kaempferol-3-O-sambubioside), Kaempferol -3-O-rutinoside (Nicotiflorin) secara *in vitro* dengan pembiakan bakteri dan secara *in vitro* dengan pemberian pada tikus kontrol yang dimediasi infeksi *E. coli*.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abdallah, E. M. (2016) 'Antibacterial efficiency of the Sudanese Roselle ( Hibiscus sabdariffa L .), a famous beverage from Sudanese folk medicine', Journal of Intercultural Ethnopharmacology, 5(2), pp. 186–190. doi: 10.5455/jice.20160320022623.
- Adolph K.E., Robinsons S.R., 2007. Epidemiology Helicobacter pylori. New York University.
- Azevedo M, Eriksson S, Mendes N, Serpa J, Figueiredo C, Resende LP, et al. Infection by Helicobacter pylori expressing the BabA adhesin is influenced by the secretor phenotype. J Pathol 2008; 215: 308-316.
- A proposed nomenclature for cell wall proteins of Clostridium difficile. Fagan RP, Janoir C, Collignon A, Mastrantonio P, Poxton IR, Fairweather NF J Med Microbiol. 2011 Aug; 60(Pt 8):1225-1228.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Adults Need for Physical Activity 2017. Available: <https://www.cdc.gov/physicalactivity/inactivity-among-adults-50plus/index.html> - diakses pada Oktober 2021.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Adults Need for Physical Activity 2011. Available: <https://www.cdc.gov/physicalactivity/inactivity-among-adults-50plus/index.html> - diakses pada Oktober 2021.
- Chey, W.D., et al, 2007. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. American Journal of Gastroenterology. 1808-1820.
- Crobach M.J., Planche T., Eckert C., Barbut F., Terveer E.M., Dekkers O.M. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016;22(Suppl. 4):S63–S81.
- C. Vaishnavi, "Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases," Indian Journal of Medical Research, vol. 131, no. 4, pp. 487–499, 2010.

- 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.
- Delahay & Ruge, 2012, Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter* 17 (Suppl. 1): 9-15.
- Elfidasari, D. *et al.*, 2011. Perbandingan Kualitas Es di Lingkungan Universitas Al Azhar Indonesia dengan Restoran Fast Food di Daerah Senayan dengan Indikator Jumlah Escherichia coli Terlarut. *Jurnal Al-Azhar Indonesia Seri Sains dan Teknologi*, Vol.1(No.1).
- Elliott B., Androga G.O., Knight D.R., Riley T.V. *Clostridium difficile* infection: evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infect Genet Evol.* 2016;49:1–11.
- 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.
- Fattahi, S., Kafil, H. S., Nahai, M. R., Asgharzadeh, M., Nori, R., & Aghazadeh, M. (2015). Relationship of Biofilm Formation and Different Virulence Genes in Uropathogenic E. coli Isolated from Northwest Iran. *GMS Hyg Control*, 1-7.
- Fauzi A, Rani A A, Infeksi Helicobacter Pylori dan Penyakit Gastro-Duodenal Dalam: Sudoyo AW (ed). *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I edisi IV. BP FK UI. Jakarta. 2006. 329-334.
- Firmasyah, R.R. 2015. “Efek Antihipertensi Dekokta Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) Melalui Penghambatan tACE (Studi In Silico)”. Malang : Fakultas Kedokteran UNISMA.
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews. Microbiology*, 13(5), 269±284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.



- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature review microbiology*. 2004;2: 95-108.
- Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinghof S, Vehreschild M. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect*. 2018;48(1):23-9.
- Hotoon, T.M.,[et.al]. 2010. Diagnosis, Prevention and Treatment of Catheter Associated Urinary Tract Infection In Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Disease Society of America, Guidelines catheter Urinary.
- Islami, Ariel Brilliant, Arif Yahya, Reza Hakim, Ariel Brilliant Islami, Arif Yahya, and Reza Hakim. 2021. "Studi In Silico : Potensi Antiadhesi Senyawa Flavonoid Kelopak Bunga Rosella ( *Hibiscus Sabdariffa* ) Dalam Berikatan Dengan Protein Adhesin GbpA *Vibrio Cholerae* In Silico Study : Antiadhesion Potential of Flavonoid Active Compound Rosella Calyx ( *Hibiscus*." 1–8.
- Ikmalia, 2008. Analisa Profil Protein Isolat *Escherichia coli* S1 Hasil Iradiasi Sinar Gamma.
- Jamal, M., Ufaq, T., Tahir, H., & Saaadia, A. (2015). Bacterial Biofilm: Its Composition Formation and Role in Human Infection. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 4(3), 1-14.
- Jawetz E, Melnick, Adelberg (2001). *Medical Microbiology*, Ed. Ke-22, McGraw Hill Companies USA 2001: 229-31.
- Jawetz, E., Melnick, J.L. & Adelberg, E.A., 2005, *Mikrobiologi Kedokteran*, diterjemahkan oleh Mudihardi, E., Kuntaman, Wasito, E. B., Mertaniasih, N. M., Harsono, S., Alimsardjono, L., Edisi XXII, 327-335, 362-363, Penerbit Salemba Medika, Jakarta.

- Jones, C. H. *et al.* FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 92, 2081-2085 (1995).
- Kawata T, Takeoka A, Takumi K, Masuda K. Demonstration and preliminary characterization of a regular array in the cell-wall of *Clostridium-difficile*. *FEMS Microbiol Lett.* 1984;24(2-3):323-328. doi: 10.1111/j.1574-6968.1984.tb01328.x).
- Kemenkes RI. (2016) ‘Situasi Diare di Indonesia’, Buletin Data Kesehatan.
- 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).
- Khusnan dan Salasia, S.I.O. (2006). Respon Neutrofil, Adesi pada Sel Epitel, Aglutinasi Eritrosit Terhadap *Staphylococcus aureus* : Kajian Hidrofobitas In Vitro. *J. Sain Vet.*(1): 102- 108.
- Kudinha, T. (2017). *The Pathogenesis of Escherichia coli Urinary Tract Infection*. *Escherichia coli – Recent Advances on Physiology, Pathogenesis and Biotechnological Applications*, *Intech Journal*.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19:449-90.
- LaMont JT. *Clostridium difficile* in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology. <https://www.uptodate.com/contents/search>.
- LM, Brown. 2000. “*Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission”, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11218379>, diakses pada 20 Oktober 2021
- Mahami, T. A. 2011. Biofilm-associated infections: public health implications. *International Research Journal of Microbiology (IRJM)* (ISSN: 2141-5463) Vol. 2(10) pp. 375-381.
- 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).
- Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic Methods of *Helicobacter pylori* Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation. *BioMed Research International* Volume . 2019, Article ID 4819423, 14 pages.
- 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>.
- Narita, Vanny *et al.* 2012. Analisis Bioinformatika Berbasis WEB untuk Eksplorasi Enzim Kitosanase Berdasarkan Kemiripan Sekuens. *Jurnal AlAzhar Indonesia Seri Sains dan Teknologi*.
- Mandracchia, Vincent J., Donald W. Hayes, Robert M. Yoho, and Michael F. Hayes. 2016. "Diagnosis, Differential and Treatment Options." *Nature Reviews Microbiology* 13(March):34. doi: 10.1038/nrmicro3432. Urinary.
- Mohamed-Salem, Reda, Carmina Rodriguez Fernandez, Elvira Nieto-Pelegrin, Beatriz Conde-Valentin, Angel Rumero, and Narcisa Martinez-Quiles. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0213580.
- Ohlsson, Jörgen, Jana Jass, Bernt Eric Uhlin, Jan Kihlberg, and Ulf J. Nilsson. 2002. "Discovery of Potent Inhibitors of PapG Adhesins from Uropathogenic *Escherichia Coli* through Synthesis and Evaluation of Galabiose Derivatives." *ChemBioChem* 3(8):772–79. doi: 10.1002/1439-7633(20020802)3:8<772::AID-CBIC772>3.0.CO;2-8.

- Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris G. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: Review article. World J. Gastroenterology. 2012;15(22):p, 2701-07.
- Puspitasari, RK. *et al.* 2015. “Studi In Silico Dekokta Daun Salam (Syzygium polyanthum)”. *Jurnal Kedokteran Komunitas*.
- Prescott, L.N., J.P. Harley, and D.A.Klein. 2008. Microbiology 7th edition. McGraw-Hill. New York.
- Peng Zhao, Xiaogang Su, Tingting Ge, and Juanjuan Fan. 2016. “Urinary Tract Infections: Microbial Pathogenesis, Host-Pathogen Interactions and New Treatment Strategies.” *Physiology & Behavior* 176(1):139–48. doi: 10.1038/s41579-020-0324-0.Urinary.
- Ramadhan, Rifki Maulana, Bertha Rusdi, and Diar Herawati. 2021. “Penelusuran Pustaka Senyawa Aktif Antimikroba Dalam Bunga Rosella ( Hibiscus Sabdariffa L ).”
- Ribić, Rosana, Tomislav Meštrović, Marijana Neuberg, and Goran Kozina. 2019. “Proposed Dual Antagonist Approach for the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic Escherichia Coli.” *Medical Hypotheses* 124(January):17–20. doi: 10.1016/j.mehy.2019.01.010.
- Rarey, M., Kramer, B., & Lengauer, T. 1998. “Docking of hydrophobic ligands with interaction-based matching algorithms”. *J. Comput. Aided Mol.* 4.
- R. C. Owens Jr., C. J. Donskey, R. P. Gaynes, V. G. Loo, and C. A. Muto, “Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 46, supplement 1, pp. S19–S31, 2008.
- 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.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018.

- Robert P. Fagan, David Albesa-Jové, Omar Qazi, Dmitri I. Svergun, Katherine A. Brown and Neil F. Fairweather. Structural insights into the molecular organization of the S-layer from *Clostridium difficile*. *Molecular Microbiology* (2009) 71(5), 1308–1322. doi:10.1111/j.1365-2958.2009.06603.
- Ryan JL. 1997. Bacterial diseases. Dalam Stites, DP., Terr AI dan Parslow TG. (Eds). *Medical Immunology*, 9th edition, Prentice-hall International Inc., 684- 693.
- Sarshar, M., Behzadi, P., Ambrosi, C., Zagaglia, C., Palamara, A. T., and Scribano, D. 2020.
- Sarshar, Meysam, Payam Behzadi, Cecilia Ambrosi, Carlo Zagaglia, Anna Teresa Palamara, and Daniela Scribano. 2020. “FimH and Anti-Adhesive Therapeutics: A Disarming Strategy against Uropathogens.” *Antibiotics* 9(7):1–16. doi: 10.3390/antibiotics9070397.
- Sauer, Erin L., Jinelle H. Sperry, and Jason R. Rohr. 2016. “An Efficient and Inexpensive Method for Measuring Long-Term Thermoregulatory Behavior.” *Journal of Thermal Biology* 60:231–36. doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.07.016.
- Seputra, Kurnia Penta. 2020. *Tata Laksana Infeksi Saluran Kemih Dan Genitalia Pria 2020*.
- Sari, E. W., & Satyabakti, P. (2015). Perbedaan Risiko Infeksi Nosokomial Saluran Kemih Berdasarkan Kateterisasi Urin, Umur, dan Diabetes Melitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 3(2), 205-216.
- S. A. Kuehne, S. T. Cartman, J. T. Heap, M. L. Kelly, A. Cockayne, and N. P. Minton, “The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection,” *Nature*, vol. 467, no. 7316, pp. 711–713, 2010.
- Selma MV, Larrosa M, Beltran D, Lucas R, Morales JC, *et al.* (2012) Resveratrol and Some Glucosyl, Glucosylacyl, and Glucuronide Derivatives Reduce *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella Typhimurium*, and *Listeria*



*monocytogenes* Scott A Adhesion to Colonic Epithelial Cell Lines. *J Agric Food Chem* 60: 7367–7374.).

Singh *et al.* (2018). Impact of TQM on Organisational Performance: The Case of Indian Manufacturing and Service Industry. *Operational Research Perspective*, 199-217.

Spigaglia P, Barketi-Klai A, Collignon A, Mastrantonio P, Barbanti F, *et al.* (2013) Surface-Layer (S-Layer) of Human and Animal *Clostridium difficile* Strains and Their Behaviour in Adherence to Epithelial Cells and Intestinal Colonization. *J Med Microbiol* 62 (9) 1386–1393.).

Soedarto. 2015. *Mikrobiologi Kedokteran*. 2015. Jakarta: Sagung seto

Structural insights into the molecular organization of the S-layer from *Clostridium difficile*. *Fagan RP, Albesa-Jové D, Qazi O, Svergun DI, Brown KA, Fairweather NF Mol Microbiol*. 2009 Mar; 71(5):1308-22.

Subashchandrabose, S., & Mobley, H. L. T. (2015). Virulence And Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology Spectrum*, 3(4). Doi: 10.1128/Microbiolspec.Uti-0015-2012.

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>.

Wahyono, H. 2007. Peran Mikrobiologi Klinik Pada Penanganan Penyakit Infeksi. Makalah Pidato Pengukuhan Guru Besar Dalam Ilmu Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 28 juli 2007.

Wibawan, Lammer, Lautrou, Warsa. 1992 Serotyping and Further Characterization Of Group B Streptococcal Isolates From Indonesia. *Zentralbl Bakteriol*. Vol.277(2): 260-266.

Wibowo, R M. haryadi & Wahyui, agnesia endang trihapsari, 2008. Studi Patogenisitas *Escherichia coli* Isolat Unggas pada Ayam Pedaging Umur 15 Hari. *Jurnal Veteriner*, Vol.9 No.2, pp.87–93.

Yamaguchi, N., & Kakizoe, T. (2001). Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *The Lancet Oncology*, 2(2), 88-94.

Zein, U, et al. (2004). Diare Akut Disebabkan Bakteri. Tersedia di (<http://library.usu.ac.id/download/fk/penydalam-umar5.pdf>) Diunggah pada tanggal 14 April 2018.

