

**Senyawa Aktif Kelopak Bunga Rosella Sebagai
Penghambat Adhesi Bakteri *Campylobacter jejuni* : Studi *In Silico***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

GUSTI TANJUNG PUTERA RAHAYU

21601101002

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2023



RINGKASAN

Gusti Tanjung Putera Rahayu. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Mei 2023. Senyawa Aktif Kelopak Bunga Rosella Sebagai Penghambat Adhesi Bakteri *Campylobacter jejuni* : Studi *In Silico*. Pembimbing I:Hardadi Airlangga. Pembimbing II: Rio Risandiansyah. Pemilik pohon penelitian: Rio Risandiansyah

Pendahuluan: *C. jejuni* merupakan penyebab infeksi saluran pencernaan yang dapat menyebabkan diare yang dimulai dengan adhesi, invasi dan kolonisasi ke sel epitel usus. Salah satu cara untuk mencegah infeksi dan invasi bakteri *C. jejuni* adalah dengan menghambat adhesi. *Jejuni lipoprotein A* (JlpA) dan *Protein of Ejaculatory Bulb 3* (PEB3) yang merupakan adhesin dari *C. jejuni*. Penelitian ini mencari senyawa aktif dari Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) yang dapat berikatan dengan kedua protein melalui studi *in silico* agar memperoleh kandidat obat baru

Metode: Penelitian ini adalah uji *in silico* dengan docking server penambatan molekular senyawa aktif flavonoid kelopak bunga Rosella dengan protein target flagella JlpA dan PEB3 bakteri *C. jejuni*. Analisa dilakukan pada hasil nilai energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan dan residu asam amino, dibandingkan dengan kontrol *ciprofloxacin* untuk JlpA dan citrate untuk PEB3.

Hasil: Dari 27 senyawa, ikatan terkuat pada protein JlpA adalah *Quercetin-3-rutinoside* dengan energi ikatan bebas sebesar -8.33 kcal/mol, sedangkan terhadap protein PEB3 adalah pada *Leucoside* dengan energi ikatan bebas sebesar -10.36 kcal/mol hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif tersebut dapat dijadikan anti adhesi.

Kesimpulan: Senyawa aktif dari rosella terutama *Quercetin-3-rutinoside* dan *Leucoside* berikatan dengan kuat terhadap protein JlpA dan PEB3 sehingga berpotensi menjadi anti adhesi.

Kata Kunci : *Hibiscus sabdariffa*, *Campylobacter jejuni*, JlpA, PEB3 dan Rosella

SUMMARY

Gusti Tanjung Putera Rahayu. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, Mei 2023.
Anti-Adhesion Potential of Rosella Petals Against *Campylobacter jejuni* Using In Silico Studies.
Supervisor I: Hardadi Airlangga. Supervisor II: Rio Risandiansyah. Research Tree owner: Rio Risandiansyah

Introduction: *C. jejuni* is a cause of gastrointestinal infection that can cause diarrhea which begins with adhesion, invasion and colonization of intestinal epithelial cells. One way to prevent infection and invasion of *C. jejuni* bacteria is by inhibiting adhesion. *Jejuni* lipoprotein A (JlpA) and Protein of Ejaculatory Bulb 3 (PEB3) which are adhesins from *C. jejuni*. This research is looking for active compounds from Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) that can bind to both proteins through in silico studies in order to obtain new drug candidates.

Method: This study was an in silico test with a docking server molecular anchoring of the active compound of Rosella calyx flavonoids with flagellar proteins JlpA and PEB3 of *C. jejuni* bacteria. Analysis was carried out on the results of free bond energy values, inhibition constants, surface interactions and amino acid residues, compared to ciprofloxacin controls for JlpA and citrate for PEB3.

Result: From 27 active compounds of rosella, in general the strongest binding of the active compound *H. sabdariffa* to the JlpA protein was Quercetin-3-rutinoside with a free bond energy of -8.33 kcal/mol, the lowest was Protocatechuic acid glucoside with a free bond energy of -3.35 kcal/mol, whereas to PEB3 protein is Leucoside with a free bond energy of -10.36 kcal/mol, the lowest is 5-hydroxymethylfurfural with a free bond energy of -4.52 kcal/mol.

Conclusion: Active compounds from rosella, especially Quercetin-3-rutinoside and Leucoside bind strongly to JlpA and PEB3 proteins so they have the potential to become anti-adhesin

Keyword: *Hibiscus sabdariffa*, *Campylobacter jejuni*, JlpA, PEB3 and Rosella

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Berdasarkan data WHO, 2020, insiden diare yang disebabkan oleh *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) semakin tinggi. Pada negara-negara berkembang, infeksi *C. jejuni* sangat sering terjadi pada anak di bawah 2 tahun salah satunya di Indonesia yang telah dilaporkan oleh Allos (2001), Oyoyo *et al.* (2002), dan Tjaniadi *et al.* (2003) dan seringkali berakhir dengan kematian (WHO, 2020; Andriani *et al.*, 2013). Selain itu, kejadian penyakit ini juga dapat diikuti dengan *Guillain-Barre Syndrome* (GBS), yang biasanya berkembang dua sampai tiga bulan setelah infeksi.

Di Indonesia, prevalensi diare tahun 2010 adalah 9,0% (rentang: 4,2% - 18,9%), dengan prevalensi tertinggi di Provinsi NAD (18,9%) dan terendah di DI Yogyakarta (4,2%). Pada tahun 2000 insiden penyakit diare 301/1000 penduduk, tahun 2003 naik menjadi 374/1000 penduduk, tahun 2006 naik menjadi 423/1000 penduduk dan tahun 2010 menjadi 411/1000 penduduk. Salah satu dari penyebab diare tersebut yaitu *Campylobacter sp.* Organisme ini biasanya menginfeksi saluran pencernaan manusia melalui makanan dan minuman yang telah tercemar oleh organisme tersebut (*food borne disease*) (Kemenkes RI, 2011). Spesies *Campylobacter* yang berhubungan dengan *foodborne disease* adalah *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, dan *C. upsaliensis*. Menurut Hariharan *et al.* (2004) infeksi terbanyak dilaporkan disebabkan oleh spesies *C. jejuni* (Andriani *et al.*, 2013)

Faktor virulensi bakteri ini meliputi *adhesin*, *endotoxin*, *cytotoxin*, dan *enterotoxin*. *Adhesin* bakteri merupakan media bagi bakteri untuk melakukan invasi pada host, hal ini diperlukan untuk proses adesi. Adesi merupakan mekanisme pertahanan hidup yang kuat dan juga

merupakan mekanisme virulensi untuk bakteri patogen (Ridwan and Rahardjo, 2014). Selain *adhesin*, bakteri ini juga memiliki flagella sehingga *C. jejuni* dapat bergerak bebas dan menyebabkan bakteri ini semakin invasif (Jinet *a.*, 2001). Durasi kejadian diare dan komplikasi berat yang disebabkan oleh diare jenis ini menyebabkan pentingnya evaluasi terkait penanganannya (WHO, 2020).

Salah satu cara untuk mencegah virulensi bakteri *C. jejuni* adalah dengan menghambat adesi dari bakteri, yaitu menghambat protein adhesin. JlpA merupakan lipoprotein spesifik yang terlibat dalam adhesi *C. jejuni* yang ditemukan pada permukaan sel epitel inang yang sudah terpapar *C. jejuni* (Jin *et al.*, 2001). Protein JlpA terdapat pada flagella *C. jejuni*. Anti-adhesi dapat diberikan untuk mencegah terjadinya adesi dengan menghambat protein adhesi (JlpA) berikatan dengan reseptor pada sel host (Kawai *et al.*, 2012). Penggunaan anti-adhesi dapat menjadi alternatif sebagai pengganti antibiotik (Madle *et al.*, 2018). Selain JlpA, protein yang berperan dalam adhesi *C. jejuni* adalah PEB3, dalam struktur kristal yang termasuk dalam kelas II protein *periplasmic-binding*, dengan masing-masing monomer memiliki dua domain dengan situs pengikat ligan yang mengandung sitrat yang terletak di antaranya, dan secara keseluruhan menyerupai protein pengikat molibdat dan sulfat (Rangrajan ES. *et. al.*, 2007).

Kelopak rosella (*Hibiscus Sabdariffa*) merupakan herbal yang memiliki potensi sebagai antimikroba dan dapat mencegah adhesi pada jamur (Bariyyah, Prajitno dan Yuniarti, 2019; Dwivedi, Muralidhar dan Saluja, 2020). *Hibiscus Sabdariffa* L. memiliki kandungan flavonoid, kandungan flavonoid terbanyak terdapat pada kelopakannya. Kandungan flavonoid ini dapat berpotensi menghambat adhesi bakteri. Tanaman ini sudah banyak digunakan sebagai antimikroba pada *Micrococcus luteus*, *Serratia marsecences*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus*

vulgaris, *Escherichia coli*, dan *Bacillus cereus* (Bariyyah, Prajitno dan Yuniarti, 2019). Namun, belum ada penelitian yang membahas terkait efek anti adhesi kelopak bunga rosella terhadap *C. jejuni*. Oleh sebab itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan mekanisme anti-adhesi dari herbal kelopak bunga rosella terhadap bakteri *C. jejuni*. Penelitian ini dilakukan melalui pendekatan *in Silico* dengan menambatkan ligan dari senyawa aktif kelopak bunga rosella dengan lipoprotein spesifik *C. jejuni*, yaitu JlpA dan PEB3.

1.2 Rumusan masalah

1. Apakah senyawa aktif *Hibiscus Sabdariffa* memiliki afinitas terhadap Protein JlpA pada flagel *Campylobacter jejuni* dalam studi *in Silico*?
2. Apakah senyawa aktif *Hibiscus Sabdariffa* memiliki afinitas terhadap Protein PEB3 pada flagel *Campylobacter jejuni* dalam studi *in Silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui afinitas senyawa aktif *Hibiscus Sabdariffa* terhadap Protein JlpA pada flagel *Campylobacter jejuni* dalam studi *in Silico*?
2. Mengetahui afinitas senyawa aktif *Hibiscus Sabdariffa* terhadap Protein PEB3 pada flagel *Campylobacter jejuni* dalam studi *in Silico*?

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memberikan landasan ilmiah prediksi aktifitas anti bakteri senyawa aktif bunga rosella (*Hibiscus Sabdariffa*) terhadap bakteri *C. jejuni* melalui studi *in Silico*

1.4.2 Manfaat praktis

1. Memberikan landasan teori untuk pencarian obat baru dari Rosella yang dapat digunakan dalam pencegahan (preventif) infeksi bakteri *Campylobacter jejuni*

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Senyawa aktif *Hibiscus sabdariffa* memiliki potensi sebagai anti adhesi pada protein reseptor JlpA secara *in silico*. Senyawa yang memiliki energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, dan kemiripan residu asam amino dengan *native ligand* adalah *Quercetin-3-glucoside* (energi ikatan bebas-9,6 kcal/mol), *Kaempferol-3-O-rutinoside* (7253,4 μ M), *Quercetin-3-rutinoside* (2 residu asam amino LEU178 dan ASN174)
2. Senyawa aktif *Hibiscus sabdariffa* memiliki potensi sebagai anti adhesi pada protein reseptor PEB3 secara *in silico*. Senyawa yang memiliki energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, dan kemiripan residu asam amino dengan *native ligand* adalah *Leucoside* (energi ikatan bebas-10,36 kcal/mol), *quercetin-3-rutinoside* (7832,2 μ M), *Kaempferol-3-O-rutinocide*. (residu asam amino PRO55 dan TRP192)

7.2 Saran

7.2.1 Bagi Institusi Kesehatan

Diharapkan dapat mengembangkan penelitian ini sehingga penggunaan *Hibiscus sabdariffa* dapat dipastikan keamanannya saat dipergunakan dalam pengobatan infeksi *Campylobacter jejuni*.

7.2.2 Bagi Institusi Pendidikan

1. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* untuk mengetahui efektivitas dan keamanan ekstrak *H. sabdariffa* sebagai anti-adhesi, khususnya pada senyawa *Leucoside* dan *Quercetin-3-glucoside*.
2. Penelitian *in silico* untuk mengetahui potensi anti-adhesi dengan mekanisme yang berbeda, khususnya pada senyawa *Leucoside* dan *Quercetin-3-glucoside*.

7.2.3 Bagi Peneliti Selanjutnya

Diharapkan dapat mengembangkan penelitian ini dengan melaksanakan penelitian terhadap flagella *Campylobacter jejuni* yang dipengaruhi senyawa aktif kelopak bunga Rosella dengan melengkapi kekurangan yang terdapat pada penelitian ini yang antara lain:

1. Melakukan metode docking dengan tipe spesifik docking yang mencantumkan gridbox posisi site active dari native ligand
2. Mencari prediksi ikatan dengan protein dan reseptor target dengan parameter:
 - *Swiss target prediction*.
 - *Sticth DB*.
 - *Pass Target Prediction*.
 - *Search Server*.
3. Melakukan prediksi aktivitas senyawa dengan *pass online* untuk mengetahui nilai p_a dan p_i .
4. Melakukan validasi hasil penelitian, antara lain:
 - RMSD *native ligand pre-docking* dan *post-docking* dengan nilai $<2\text{\AA}$.
 - *Overlay* antara *native ligand pre-docking* dan *post-docking*.
 - Pengulangan docking ligand pada protein target dititik yang sama sebanyak 3 kali pada 100 posisi target.



5. Melakukan prediksi farmakokinetik dan farmakodinamik
 - Melakukan analisa *pathway network pharmacologys*.
 - Melakukan uji toksisitas senyawa aktif.



DAFTAR PUSTAKA

- Andriani, Sudarwanto, M., Setiyaningsih, S., Kusuma, H. D. (2013). Isolasi *Campylobacter* dari Karkas Ayam Menggunakan Metode Konvensional dan Polymerase Chain Reactions. *J. Teknol dan Industri Pangan*. 24(1). pp. 27-32. Doi: 10.6066/jtip.2013.24.1.27
- Angela, Joe, Songmu Jin, Jennifer Lynett, Eric K.H. (2001). JlpA, a novel surface-exposed lipoprotein specific to *Campylobacter Jejuni*, mediates adherence to host epithelial cells. *PubMed*. 39(5) p: 1225-36. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2001.02294.x
- Backert, Steffen dan Dirk Horeuter. (2013). Molecular methods to investigate adhesion, transmigration, invasion and intracellular survival of the foodborne pathogen *Campylobacter Jejuni*. *Journal of Microbiological Method*. 95 P: 8-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2013.06.031>
- Bae, J. Y., Lee, D. H., Ko, K. O., Lim, J. W., Cheon, E. J., Song, Y. H., *et al.* (2018) 'Clinical manifestation of *Campylobacter* enteritis in children', *Korean Journal of Pediatrics*, 61(3), pp. 84–89. doi: 10.3345/kjp.2018.61.3.84.
- Bariyyah, S. K., Prajitno, A. and Yuniarti, A. (2019) 'Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Roselle (*Hibiscus Sabdariffa* L.) Flower Extract Against *Aeromonas hydrophila*', *The Journal of Experimental Life Sciences*, 9(2), pp. 65–69. doi: 10.21776/ub.jels.2019.009.02.01.
- Bikadi, Z., Hazai, E. and Demko, L. (2009) 'Docking Server', *Virtua Drug Ltd., Budapest, Hungary*.
- CABI. (2020). *Hibiscus Sabdariffa*. Taxonomy, identification and rincipal species.
- Cawthraw, S. A., Lind, L., Kaijser, B., dan Newell D. G. (2000) 'Antibodies, directed towards *Campylobacter Jejuni* antigens, in sera from poultry abattoir workers', *Clin. Exp. Immunol.*, 122, pp. 55–60.
- CDC (2020) *Campylobacteriosis*, *Center for Disease Control*. Available at: <https://www.cdc.gov/campylobacter/faq.html>.
- Da-Costa-Rocha, I., Bonnlaender, B., Sievers, H., Pischel, I., dan Heinrich, M. (2014) 'Hibiscus Sabdariffa L. - A phytochemical and pharmacological review', *Food Chemistry*, 165, pp. 424–443. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.002.
- Dwivedi, M., Muralidhar, S. and Saluja, D. (2020) 'Hibiscus Sabdariffa Extract Inhibits Adhesion, Biofilm Initiation and Formation in *Candida albicans*', *Indian Journal of Microbiology*, 60(1), pp. 96–106. doi: 10.1007/s12088-019-00835-9.
- Hardjono, S. (2017) 'Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan

Molekul', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 14(2), pp. 246-255.

ICD-10 (2020) *Campylobacter* *Diagnosis*. Available at: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/A00-B99/A00-A09/A04-/A04.5>.

Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) (2009) *Pedoman Pelayanan Medis*. Ikatan Dokter Anak Indonesia.

Janssen, R., Krogfelt, K. A., Cawthraw, S. A., Pelt, W. V., Wagenaar, J. A., dan Owen, R. J. (2008) 'Host-pathogen interactions in *Campylobacter* infections: The host perspective', *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), pp. 505–518. doi: 10.1128/CMR.00055-07.

Jin, S., Joe, A., Lynett, L., Hani, E. K., Sherman, P., dan Chan, V. L. (2001) 'JlpA, a novel surface-exposed lipoprotein specific to *Campylobacter jejuni*, mediates adherence to host epithelial cells', *Molecular Microbiology*, 39(5), pp. 1225–1236. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02294.x.

Johnson, Tylor J., Janette M. Shank, Jeremiah G. J. 2017. Current and Potential Treatment for Reducing *Campylobacter* Colonization in Animal Hosts and Disease in Humans. *Frontiers in Microbiology*. (8) p: 487. doi: 10.3389/fmicb.2017.00487

Kamata, K. and Tokuda, Y. (2014) 'Rapid diagnosis of *Campylobacter jejuni* by stool Gram stain examination', *BMJ Case Reports*, (January), pp. 2013–2014. doi: 10.1136/bcr-2013-202876.

Kawai, F., Paek, S., Choi, K. J., Prouty, M., Kanipes, M. I., Guerry, P., *et al.* (2012) 'Crystal structure of JlpA, a surface-exposed lipoprotein adhesin of *Campylobacter jejuni*', *J Struct Biol*, 177(2), pp. 583–588. doi: 10.1016/j.jsb.2012.01.001.Crystal.

Kemendes RI. (2011). Situasi Diare di Indonesia (Triwulan II). Muliadi, A., Manuliang, E., V., Khairani (Editors). pp. 33.

Kesuma, D., Siswandono, Purwanto, B. T, Hardjono, S. (2018) 'Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker', *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), p. 1. doi: 10.20961/jpscr.v3i1.16266.

List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclatur (LPSN). (2020). *Campylobacter jejuni*.

Madle, Waleed Khalid, Mohammed Abdullah A., M.A.Alkataan, Akram AA., Wijdan I.A.A. (2018). Anti-adhesion therapy, a promising alternative in the infection treatment. *Iraq J Pharm*. 15(1)

McConkey B.J., V. Sobolev, M. Edelman. (2002). Quantification of protein surfaces, volumes and atom–atom contacts using a constrained Voronoi procedure. *Bioinformatics*. 18 (10). p: 1365-1373.

Motiejunas, D. and Wade, R. (2006) 'Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-

Receptor Interactions', in Triggle, J. B. T. & D. J. (ed.) *Comprehensive Medicinal Chemistry II Volume 4: Computer-Assisted Drug Desig.* Elsevier, pp. 193–214.

- Mousavi, S., Bereswill, S. and Heimesaat, M. M. (2020) 'Novel clinical campylobacter *Jejuni* infection models based on sensitization of mice to lipooligosaccharide, a major bacterial factor triggering innate immune responses in human campylobacteriosis', *Microorganisms*, 8(482), pp. 1–26. doi: 10.3390/microorganisms8040482.
- Niemann, H. H., Schubert, W. D., Heinz, D. W. (2004). Adhesins and invasins of pathogenic bacteria: a structural view. *Microbes Infect* 6, 101–112
- Purnomo (2015) 'Potensi Antimalaria Senyawa Azadiractin, Gedunin, dan Nimbolide dalam Mengikat PfATP6 dan Menghambat Lactate Dehydrogenase : Studi In Silico.', *Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang*.
- Kemenkes RI. (2011) 'Situasi Diare di Indonesia', *Buletin Data Kesehatan*.
- Khare C. (2007) *Hibiscus Sabdariffa* Linn.. In: Khare C. (eds) *Indian Medicinal Plants*. Springer, New York, NY. http://doi-org-443.webvpn.fjmu.edu.cn/10.1007/978-0-387-70638-2_749
- Kumar A., Drozd M., Pina-Mimbela R., Xu X., Helmy Y. A., Antwi J., et al. (2016). Novel anti-Campylobacter compounds identified using high throughput screening of a pre-selected enriched small molecules library. *Front. Microbiol.* 7:405 10.3389/fmicb.2016.00405
- Ridwan, R. D. and Rahardjo, M. B. (2014) 'Daya Perlekatan Adhesin Aggregatibacter actinomycetemcomitans Isolat Lokal pada Kultur Sel Hel', in *Regional Oral Biology*. Jakarta: Universitas Indonesia, pp. 101–104.
- Rubinchik, S., Seddon, A. and Karlyshev, A. V. (2012) 'Molecular mechanisms and biological role of Campylobacter *Jejuni* attachment to host cells', *European Journal of Microbiology and Immunology*, 2(1), pp. 32–40. doi: 10.1556/eujmi.2.2012.1.6.
- Riset Kesehatan Dasar. (2018). Prevalensi Diare Berdasarkan Diagnosis Nakes Menurut Provinsi 2013-2018 dalam Hasil Utama Riskesdas 2018. *Kementrian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*.
- Ryan KJ; Ray CG (editors) (2004). *Sherris Medical Microbiology* (edisi ke-4th ed.). McGraw Hill. hlm. pp. 378–80.
- Shafhan Arfi, A., Dian Lestari, R. and Sri Damayanti, D. (2020) 'Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica*) Terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), Dan Aktivasi Calcium Channel Sebagai Terapi Antelmintik', *Universitas Islam Malang*, pp. 36–47.
- Tanjong, A. (2011) *Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Kelopak Bunga Rosella (Hibiscus Sabdariffa L.) terhadap Koloni Candida albicans yang Terdapat pada Plat Gigi Tiruan*. Universitas Hasanuddin.
- Teunis, P. F. and Havelaar, A. H. (2000) 'The beta Poisson dose-response model is not a single-

hit model', *Risk Anal.*, 20, pp. 513–520.

Wardaniati, I. and Azhari Herli, M. (2018) 'Studi Molecular Docking Senyawa Golongan Flavonol Sebagai Antibakteri', *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*, 1(2), pp. 20–27. doi: 10.36341/jops.v1i2.489.

WHO (2013) *Diarrhoeal disease*, *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>.

WHO (2020) *Campylobacter*, *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter>.

Wyszynska, Agnieszka, Karolina T., Elzbieta K. J. (2007). Comparison of the localization and post-translational modification of *Campylobacter coli* CjaC and its homolog from *Campylobacter Jejuni*, Cj0734c/HisJ. *Acta Biochimica Polonica*. 54 (1) p: 143-150.

Zein, U. (2004) 'Diare Akut Disebabkan Bakteri', *Universitas Stuttgart*, (January 2004), pp. 1–15.

