



TINJAUAN PUSTAKA

POTENSI EKSTRAK BUNGA GEMITIR (*TAGETES ERECTA L.*) DALAM MENCEGAH INFEKSI SEKUNDER OLEH *METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Putu Nindya Krisnadewi,¹ Ananda Eka Raharja,¹ Winnie Chandra,¹ I Putu Bintang Pradita Kirana,¹ I Gede Krisna Arim Sadeva,² Ledwin Meikel Wibisono,¹ Agus Eka Darwinata³

ABSTRAK

Pendahuluan: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) merupakan bakteri penyebab berbagai penyakit infeksi, khususnya infeksi nosokomial di seluruh dunia. Infeksi sekunder mengakibatkan peningkatan mortalitas, morbiditas, serta berdampak buruk terhadap prognosis pasien yang dirawat di rumah sakit. Infeksi nosokomial tak hanya berdampak buruk secara medis, namun juga mengakibatkan kerugian ekonomi pada pasien karena memperpanjang durasi perawatan. Penanganan penyakit infeksi yang ditimbulkan oleh *S. aureus*, khususnya *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA) sering menimbulkan resistensi terhadap antibiotik. Oleh sebab itu, diperlukan modalitas baru sebagai upaya preventif terhadap infeksi MRSA. Sementara itu, bunga gemitir banyak dibudidayakan di Bali karena memiliki berbagai manfaat. Bunga yang mencerminkan kearifan lokal Bali ini juga memiliki aktivitas antibakteri, sehingga berpotensi untuk dikembangkan menjadi modalitas preventif terhadap infeksi sekunder oleh MRSA.

Pembahasan: Bunga gemitir (*Tagetes Erecta L.*) mengandung berbagai senyawa yang memiliki aktivitas antimikroba efektif dalam membunuh bakteri patogen dan menghambat pertumbuhan bakteri. Penelitian membuktikan bahwa ekstrak bunga gemitir memiliki daya hambat terhadap perkembangan dari MRSA, dimana konsentrasi yang lebih tinggi menghasilkan daya hambat pertumbuhan bakteri MRSA yang semakin besar.

Kata kunci: infeksi nosokomial, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Tagetes erecta*.

ABSTRACT

Introduction: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is a bacterium that causes nosocomial infections throughout the world. Secondary infection increases mortality, morbidity, and worsens the prognosis of hospitalized patients. It also causes economic losses because of prolongation of the treatment duration. Treatment of infectious diseases caused by *S. aureus*, especially *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA) often causes antibiotics resistance. Therefore, a new modality is needed as a prevention. Meanwhile, marigold flowers are widely cultivated in Bali because they have various benefits. This flower, which reflects local Balinese wisdom, also has antibacterial activity, so it has the potential to be developed as a preventive modality against secondary infection by MRSA.

Discussion: Marigold flower (*Tagetes erecta L.*) contains various compounds that have antimicrobial activity which is effective in killing pathogenic bacteria and inhibiting bacterial growth. Research has shown that marigold flower extract has an inhibitory effect on the development of MRSA, where higher concentrations result in greater inhibition of the growth of MRSA.

Keywords: nosocomial infection, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Tagetes erecta*

PENDAHULUAN

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) merupakan salah satu jenis bakteri gram positif penyebab berbagai penyakit yang paling sering menimbulkan morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Bakteri ini sangat mudah untuk mengalami penyebaran dan menyebabkan berbagai infeksi, mulai dari infeksi kulit, infeksi saluran pernapasan, infeksi daerah operasi (IDO), infeksi kardiovaskular, infeksi sendi prostetik, hingga infeksi nosokomial.^[1,2] Berbagai infeksi yang disebabkan oleh bakteri *S. aureus* ini juga menimbulkan permasalahan yang lebih besar karena kemampuan resistensi antibiotik yang dimiliki oleh bakteri tersebut, salah satunya

adalah resistensi terhadap metisilin pada *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA).^[3]

Peningkatan infeksi MRSA berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara global sejak tahun 1960. Prevalensi MRSA secara global mencapai persentase sebesar 14,69%, bahkan dapat mencapai persentase sekitar 70-80% di beberapa daerah Asia.^[4,5] Menurut data, estimasi prevalensi MRSA di Indonesia dan Hongkong mencapai persentase sebesar 28%.^[6] MRSA yang berasal dari rumah sakit memiliki prevalensi dengan persentase sekitar 8-32% pada beberapa rumah sakit di Indonesia.^[7]

MRSA juga menimbulkan efek infeksi yang lebih berbahaya daripada infeksi *S.*

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

²Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

aureus lain. Pada umumnya, transmisi bakteri dapat terjadi melalui kontak fisik pada orang atau benda yang telah terinfeksi atau terkontaminasi oleh bakteri tersebut.^[8,9] Risiko terjadinya bakteremia, insiden masuk kembali ke rumah sakit, dan peningkatan angka mortalitas serta morbiditas dapat terjadi lebih sering akibat infeksi MRSA dibandingkan dengan infeksi *S. aureus* lain. Infeksi MRSA, terutama yang berasal dari rumah sakit, memiliki resistensi terhadap banyak antibiotik sehingga lingkup penggunaan obat untuk mengatasi infeksi ini menjadi lebih sempit dan terbatas. Berdasarkan penelitian Guthridge *et al.*, menunjukkan bahwa fatalitas kasus bakteremia oleh MRSA adalah sekitar 10% pada rentang tahun 2014-2020.^[10]

Dewasa ini, salah satu terapi infeksi MRSA yang digunakan adalah dengan penggunaan *vancomycin*. Namun, peningkatan penggunaan dan penyalahgunaan *vancomycin* akan memunculkan resistensi baru bagi *S. aureus*, yaitu menciptakan *Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA) yang juga sering ditemukan di lingkungan rumah sakit.^[11] Berdasarkan urgensi dari masalah tersebut, maka diperlukan suatu modalitas baru untuk mengatasi infeksi MRSA, sehingga tercetuslah sebuah pemikiran untuk memanfaatkan salah satu kekayaan alam lokal, yaitu bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.).

Bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) banyak dibudidayakan untuk tanaman hias, pewarna makanan, dan sarana upacara agama di Bali, Indonesia. Suatu studi menunjukkan bahwa bunga ini memiliki kandungan senyawa flavonoid golongan kuersetin, fenolik, dan patulitrin yang memiliki aktivitas antibakteri.^[12] Sayangnya, fungsi bunga yang banyak dipakai dalam upacara agama menyebabkan sampah bunga yang telah digunakan tidak selalu berakhir dengan baik dan sebagian besar dilakukan pengomposan.^[13] Padahal, bunga gemitir memiliki potensi manfaat yang besar mengingat kandungan senyawa antibakteri dan antioksidan yang berpotensi menjadi sarana preventif terhadap infeksi bakteri, salah satunya MRSA. Potensi ini juga dapat memberikan keuntungan bagi perkebunan gemitir di Bali karena dapat meningkatkan dan memperluas pemanfaatannya.^[12,13]

Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk membahas mengenai pemanfaatan ekstrak bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) sebagai upaya preventif terhadap infeksi sekunder oleh *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

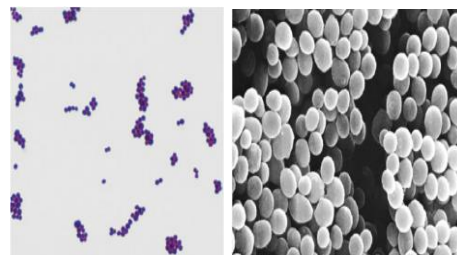
PEMBAHASAN

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

Staphylococcus aureus memiliki taksonomi sebagai berikut.^[14]

Kingdom : *Bacteria*
 Subkingdom : *Posibacteri*
 Filum : *Firmicutes*
 Kelas : *Bacilli*
 Ordo : *Bacillales*
 Famili : *Staphylococcaceae*
 Genus : *Staphylococcus*
 Spesies : *Staphylococcus aureus*

S. aureus adalah bakteri gram positif berbentuk bulat (kokus) dengan diameter 0,5 - 1,5 μm . Bakteri ini tidak dapat bergerak dan tidak dapat membentuk spora. Pengamatan *S. aureus* secara mikroskopis ditunjukkan oleh **Gambar 1**. Pengamatan dengan pewarnaan gram menunjukkan warna ungu atau kebiruan pada *S. aureus*, sedangkan pengamatan di bawah mikroskop elektron menunjukkan bentuk *S. aureus* secara jelas, yakni kokus tunggal dan berpasangan atau berkelompok seperti anggur.^[15]



Gambar 1. *S. aureus* dengan pewarnaan gram dan mikroskop elektron.^[16]

Berbagai faktor virulensi dimiliki oleh *S. aureus*, seperti molekul perekat, perusak sel inang, dan imunomodulator, menyebabkan bakteri ini memiliki keragaman infeksi yang tinggi. Faktor virulensi yang ada memungkinkan *S. aureus* menghadapi sistem kekebalan tubuh manusia lebih mudah. Meskipun demikian, *S. aureus* bisa mempertahankan faktor-faktor virulensi yang dimiliki dengan baik sehingga jarang menyebabkan infeksi yang mengancam nyawa pada manusia yang sehat.^[17,18] Berdasarkan hal tersebut, infeksi yang berbahaya oleh *S. aureus* cenderung terjadi ketika sistem kekebalan tubuh inangnya sedang buruk, seperti saat sedang ada luka terbuka, adanya penyakit yang melemahkan, atau sedang mengonsumsi obat yang mengganggu sistem kekebalan tubuh.^[19]

S. aureus menunjukkan sifat resistensi terhadap metisilin atau disebut *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) terlebih dahulu sebelum penisilin *anti-staphylococcal* pertama kali diuji klinis. Resistensi metisilin tersebut diperantarai oleh gen *mecA*, yaitu gen pengkode protein

pengikat penisilin 2a (PBP2a) yang memiliki afinitas rendah terhadap β -laktam. Rendahnya afinitas menyebabkan resistensi terhadap seluruh antibiotik golongan β -laktam, salah satunya adalah metisilin. Melalui resistensi tersebut, MRSA menjadi lebih berbahaya daripada *S. aureus* normal karena menyempitnya jenis pengobatan yang dapat dilakukan.^[3]

Evolusi *S. aureus* menjadi MRSA menyebabkan peningkatan kasus kematian, morbiditas, dan meningkatkan waktu rawat inap di rumah sakit. MRSA muncul dalam kurang dari satu tahun sejak metisilin ditemukan pada tahun 1961. Kemunculan MRSA menyebabkan peningkatan kasus hingga 10 tahun mendatang pada masa itu, terutama di negara-negara Eropa. Mekanisme resistensi MRSA tersebut baru ditemukan sekitar dua dekade setelah kemunculan MRSA pertama kali, yakni pada tahun 1981.^[20] Peningkatan durasi rawat inap yang disebabkan oleh terbatasnya pilihan pengobatan MRSA berbanding lurus dengan peningkatan biaya perawatan. Pasien yang dirawat lebih lama berkemungkinan mendapatkan pengobatan yang lebih banyak dan mahal sehingga akan membebani perekonomian pasien.^[21]

Vancomycin merupakan antibiotik yang diperbolehkan dalam pengobatan MRSA. *Vancomycin* menunjukkan suseptibilitas pada *S. aureus* sebesar 97%. Namun, ditemukan sekitar 5-20% kasus bakteremia yang sifatnya persisten meskipun telah diobati dengan *vancomycin*. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* juga menunjukkan aktivitas antibiotik yang lambat dari *vancomycin*, yakni mencapai ambang batas (*threshold*) setelah 24-72 jam. *Vancomycin* juga memiliki risiko 5-35% terjadinya cedera ginjal akut apabila dikonsumsi.^[22]

Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* L.)



Gambar 2. *Tagetes erecta*^[23]

Bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Tengah dan tumbuh di negara

beriklim tropis, termasuk Indonesia. Tanaman ini banyak dimanfaatkan sebagai tanaman obat, tanaman hias, dan sebagai pewarna makanan alami.^[24] Di Bali, bunga gemitir juga dikenal sebagai salah satu tanaman yang mencerminkan kearifan lokal dan digunakan secara rutin untuk upacara keagamaan.^[12] Namun, setelah digunakan dalam proses persembahyangan, sisa bunga ini dibuang menjadi sampah sehingga dapat menyebabkan penumpukan sampah di Bali.^[13]

Marigold flower (*Tagetes* sp.) merupakan bagian dari famili Asteraceae, dan memiliki 59 spesies di antaranya *Tagetes erecta*, *T. filifolia*, *T. tenuifolia*, *T. lucida*, *T. lacerata*, dan *T. minuta*. Spesies *Tagetes erecta* juga dikenal dengan nama *American marigold*, *African marigold*, atau *Mexican marigold*. *Tagetes erecta* dapat tumbuh mencapai ketinggian 0,6 m hingga 1,3 m, memiliki akar tunggang, daun menyirip berwarna hijau gelap, dan bunga berbentuk bonggol yang memiliki mahkota bunga berwarna putih, kuning, jingga, ataupun berwarna ganda.^[25] Senyawa yang terkandung dalam bunga gemitir antara lain flavonoid, karotenoid (beta karoten, lutein, likopen), tanin, saponin, xantofil, dan zeaxanthin. Bunga gemitir memiliki berbagai efek bioaktif termasuk antioksidan, antibakteri, antivirus, anti inflamasi, serta aktivitas hepatoprotektif dan kardioprotektif.^[25,26]

Bunga gemitir dapat tumbuh sepanjang tahun, mudah ditanam, dan memiliki waktu panen yang relatif singkat. Bunga ini dapat mekar sempurna di bawah sinar matahari langsung setelah 50 hari penanaman.^[27] Suasana yang lembap dan berair menyebabkan bunga ini rentan terhadap pembusukan, sehingga tidak disarankan untuk terlalu sering melakukan penyiraman.^[28] Beberapa lokasi yang menjadi pusat perkebunan gemitir di Bali, yakni Petang, Baturiti, Kintamani, dan Klungkung.^[29,30]

Aktivitas Antibakteri Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* L.)

Bunga gemitir yang dikenal sebagai *marigold* sering digunakan sebagai tanaman hias atau untuk tujuan sosial dan keagamaan. Berbagai bagian dari tanaman ini, termasuk bunganya dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Dalam pengobatan tradisional, tanaman ini telah digunakan untuk keluhan pada kulit, luka bakar, konjungtivitis, penglihatan yang buruk, ketidakteraturan menstruasi, varises, wasir, tukak duodenum, dan lain-lain.^[31]

Studi mengungkapkan bahwa bunga gemitir mengandung senyawa flavonoid golongan *kuersetin*, *fenolik*, dan *patulitrin*

yang memiliki aktivitas antimikroba efektif untuk membunuh bakteri patogen. Aktivitas biologis flavonoid, yang merupakan turunan senyawa fenol terhadap bakteri, disebabkan oleh rusaknya dinding sel bakteri yang tersusun atas lipid dan asam amino yang bereaksi dengan gugus alkohol pada senyawa fenol.^[29,32] Zat-zat tersebut masuk ke dalam inti sel bakteri akibat penghancuran dinding sel, berinteraksi dengan DNA di dalamnya, dan merusak struktur lipid DNA bakteri. Hal ini menyebabkan inti sel bakteri menjadi lisis.^[33] Flavonoid bekerja dengan mengubah membran sel mikroba serta menghambat metabolisme energi dan sintesis asam nukleat.^[34] *Kuersetin* memiliki aktivitas antibakteri dengan menempel pada subunit GyrB DNA gyrase dan mengurangi aktivitas enzim ATPase. *Kuersetin* juga menyebabkan membran bakteri lebih permeabel dan secara signifikan mengurangi motilitas bakteri^[35].

Senyawa tanin juga ditemukan dalam kandungan bunga gemitir selain flavonoid. Tanin adalah zat fenolik yang kompleks dengan gugus hidroksil. Tanin bekerja dengan memanfaatkan ketidaksesuaian polaritas antara gugus alkohol senyawa tanin dan lipid yang menyusun sel bakteri untuk mencegah pertumbuhan bakteri. Protein dapat mengikat tanin untuk membentuk interaksi tanin-protein yang kompleks. Adanya gangguan pengiriman nutrisi, menyebabkan dinding sel berkontraksi yang dapat membatasi perkembangan sel atau bahkan mengakibatkan kematian sel. Sifat antimikroba tanin lainnya termasuk kapasitasnya untuk membuat enzim protease bakteri menjadi tidak aktif, serta kemampuannya untuk menonaktifkan adhesin dan enzim.^[33]

Penelitian Yuwana, dkk. pada tahun 2021 membuktikan adanya daya hambat pada percobaan menggunakan ekstrak *Tagetes erecta* pada bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Diameter zona hambat yang dihasilkan dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi, dimana konsentrasi yang lebih tinggi menghasilkan daya hambat pertumbuhan bakteri MRSA yang semakin besar. Daya hambat tertinggi ditemukan pada konsentrasi 75% dengan zona hambat $17,25 \pm 1,25$ cm dilanjutkan dengan yang berukuran $11,25 \pm 0,50$ cm.^[36]

SIMPULAN

Infeksi MRSA sangat erat kaitannya sebagai salah satu penyebab utama penyakit yang mempengaruhi peningkatan mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia. Kemampuan resistensi antibiotik yang dimiliki MRSA, membuat efek infeksi yang dihasilkan lebih

berbahaya dari infeksi *S. aureus* lainnya dan pilihan terapi menjadi terbatas. Penelitian mengenai ekstrak bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) sebagai upaya preventif terhadap infeksi sekunder oleh MRSA turut dikembangkan sebagai modalitas baru.

Senyawa flavonoid golongan kuersetin, fenolik, dan patulitrin yang terkandung dalam bunga gemitir, memiliki aktivitas antimikroba efektif dalam membunuh bakteri patogen. Ekstrak bunga gemitir diketahui memiliki daya hambat dengan konsentrasi tinggi terhadap perkembangan dari MRSA. Oleh karena itu, terdapat potensi dalam ekstrak bunga gemitir sebagai modalitas baru dalam upaya preventif terhadap infeksi sekunder oleh MRSA.

SARAN

Berdasarkan hasil tinjauan pustaka ini, penulis mengemukakan bahwa diperlukan penelitian lebih lanjut baik secara *in vitro* maupun *in vivo* mengenai kandungan ekstrak bunga gemitir dalam menghambat perkembangan dari MRSA, serta formulasi efektifnya sehingga potensi bunga gemitir sebagai antibakteri dapat terwujud menjadi produk yang dapat digunakan oleh masyarakat secara luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence* 2021;12(1):547–69.
2. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VGJ. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(3):603–61.
3. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(4):203–18.
4. Wu S, Huang J, Zhang F, Wu Q, Zhang J, Pang R, et al. Prevalence and Characterization of Food-Related Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in China. *Front Microbiol* 2019;10:304.
5. Chuang YY, Huang YC. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Asia. *Lancet Infect Dis* 2013;13(8):698–708.
6. Chen CJ, Huang YC. New

- epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2014;20(7):605–23.
7. Agastya IGS, Darwinata AE, Pinatih KJP, Fatmawati NND. Prevalence of SCCmec Types I, II, III, and pvl gene among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from clinical specimens in Sanglah General Hospital. *Intisari Sains Medis* 2022;13(1):254–7.
 8. Horváth A, Dobay O, Sahin-Tóth J, Juhász E, Pongrácz J, Iván M, et al. Characterisation of antibiotic resistance, virulence, clonality and mortality in MRSA and MSSA bloodstream infections at a tertiary-level hospital in Hungary: a 6-year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020;19(1):17.
 9. Banach DB, Bearman GM, Morgan DJ, Munoz-Price LS. Infection control precautions for visitors to healthcare facilities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(9):1047–50.
 10. Guthridge I, Smith S, Law M, Binotto E, Hanson J. Efficacy and Safety of Intravenous Lincosamide Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65(9):e0034321.
 11. Turbawaty DK, Logito V, Tjandrawati A. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Patterns and Antibiotic Susceptibility in Surgical and Non-Surgical Patients in a Tertiary Hospital in Indonesia. *Maj Kedokt Bandung* 2021;53(3):148–54.
 12. Santi NM. REVIEW: AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK BUNGA GEMITIR (*Tagetes erecta* Linn.). *J Farmagazine* 2021;8(1):25.
 13. Wijaya IMW, Putra IKA. Potensi Daur Ulang Sampah Upacara Adat Di Pulau Bali. *J Ecocentrism* 2021;1(1):1–8.
 14. Najiyah PSA. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Cengkih (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry) sebagai Hand Sanitizer Alami dalam Menghambat Bakteri *Staphylococcus aureus*. 2021;
 15. Rasheed NA, Hussein NR. *Staphylococcus aureus*: An overview of Discovery, Characteristics, Epidemiology, Virulence Factors and Antimicrobial Sensitivity. *Eur J Mol Clin Med* 2021;8(3):1160–83.
 16. Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, et al. Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology. 28th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
 17. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4(1):18033.
 18. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(4).
 19. Craft KM, Nguyen JM, Berg LJ, Townsend SD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. *Medchemcomm* 2019;10(8):1231–41.
 20. Gnanamani A, Hariharan P, Paul-Satyaseela M. *Staphylococcus aureus*: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach. Rijeka: IntechOpen; 2017. page Ch. 1.
 21. Zhen X, Lundborg CS, Zhang M, Sun X, Li Y, Hu X, et al. Clinical and Economic Impact of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Multicentre Study in China. *Sci Rep* 2020;10(1):3900.
 22. Rose W, Volk C, Dilworth TJ, Sakoulas G. Approaching 65 Years: Is It Time to Consider Retirement of Vancomycin for Treating Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endovascular Infections? *Open Forum Infect Dis* 2022;9(5):ofac137.
 23. Amirah N, Fadzli F, Ruznan WS, Suhaimi SA, Ahmad MR. Colourfastness Properties of Natural Dye From *Tagetes*. *J Acad* 2021;9(1):166–72.
 24. Aristyanti NPP, Wartini NM, Gunam IBW. Rendemen dan Karakteristik Ekstrak Pewarna Bunga Kenikir (*Tagetes erecta* L.) Pada Perlakuan Jenis Pelarut dan Lama Ekstraksi. *J Rekayasa dan Manaj Agroindustri* 2017;5(3):13–23.
 25. Kurniati F. Potensi Bunga Marigold (*Tagetes erecta* L.) Sebagai Salah Satu Komponen Pendukung Pengembangan Pertanian. *Media Pertan* 2021;6(1):22–9.
 26. Kresnapati INBA, Khaerunnisa S, Safitri I. Ethanol Extract of Marigold Flower (*Tagetes Erecta* L.) Decreases The Total Cholesterol, Low Density Lypoprotein (LDL), Malondialdehyde (MDA), and Apolipoprotein B (APOB) on Hyperlipidemia Rat Models. *Folia*

- Medica Indones 2021;57(3):245.
27. Zulfita D, Hariyanti A. Pertumbuhan dan Pembungaan *Tagetes erecta* L. Dengan Pemberian Beberapa Konsentrasi Paclotrazol. *Agrika* 2020;14(2):211.
 28. Suryanti IAP, Mulyadiharja S., Widiyanti NLPM. Pertumbuhan Tanaman Gemitir (*Tagetes erecta*) Dengan Penggunaan Pupuk Organik dan Anorganik. *J Mat Sains, dan Pembelajarannya* 2019;13(1):40–8.
 29. Cahyaningrum PL, Yuliani SAM, Mediastari APA. Efektivitas Antibakteri Sediaan Sabun Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *J Muhammadiyah Med Lab Technol* 2020;3(2):11.
 30. Nata INIB, Dharma IP, Wijaya IKA. Pengaruh Pemberian Berbagai Macam Pupuk terhadap Pertumbuhan dan Hasil Tanaman Gumitir (*Tagetes erecta* L.). *J Agroekoteknologi Trop* ISSN 2020;9(2):115–24.
 31. Padalia H, Chanda S. Antimicrobial Efficacy of Different Solvent Extracts of *Tagetes erecta* L. Flower, Alone and in Combination with Antibiotics. *Appl Microbiol open access* 2015;1(1).
 32. Mekvimol T, Poonthong G, Chaipunna C, Pumipuntu N. Antimicrobial activity of marigold (*Tagetes erecta*), mulberry (*Morus indica*), and red shallot (*Allium ascalonicum*) extracts against *Streptococcus agalactiae*. *Int J One Heal* 2020;6(1):56–60.
 33. Sari T. Efektivitas Ekstrak Etanol Bunga Tahi Kotok (*Tagetes Erecta* Linn) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro. 2016;
 34. Nigussie D, Davey G, Legesse BA, Fekadu A, Makonnen E. Antibacterial activity of methanol extracts of the leaves of three medicinal plants against selected bacteria isolated from wounds of lymphoedema patients. *BMC Complement Med Ther* 2021;21(1):1–10.
 35. Jannata RH, Gunadi A, Ermawati T. Daya Antibakteri Ekstrak Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill.) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* (Antibacterial Activity of Manalagi Apple Peel (*Malus sylvestris* Mill.) Extract on The Growth of *Streptococcus mutans*). *Univ Jember* 2014;2(1):23–8.
 36. Yuwana KT, Sukrama IDM, Fatmawati NND. Pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol bunga Tahi Kotok (*Tagetes erecta* L.) dan daun Jamblang (*Syzygium cumini* L.) terhadap pertumbuhan bakteri Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) dan Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* secara. *Intisari Sains Medis2* 2021;12(1):443–8.