

UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN BELUNTAS (*Pluchea Indica*L.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Streptococcus Pyogenes* ATCC 19615 SECARA IN VITRO

Dewa Ayu Agung Maya Gayatri¹, Desak Ketut Ernawati², Ida Ayu Alit Widhiartini²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

e-mail: mayagayatri.mg@gmail.com

ABSTRAK

Daun beluntas (*Pluchea indica* L.) dinyatakan mengandung metabolit sekunder yang efektif sebagai antiinfeksi. Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Streptococcus pyogenes* berdampak serius terhadap perkembangan penyakit faringitis akut hingga *endocarditis* yang mengancam jiwa. Penelitian ini ditunjukkan untuk membuktikan efektivitas ekstrak etanol daun beluntas sebagai antibakteri terhadap *S. pyogenes*. Uji efektivitas antibakteri ekstrak etanol daun beluntas pada konsentrasi 25%, 50%, dan 75%, dengan kontrol positif Amoksisilin 30 µg serta kontrol negatif etanol 96% yang dilakukan terhadap bakteri *S. pyogenes* ATCC 19615 dengan metode cakram disk. Uji fitokimia dilakukan untuk membuktikan adanya kelompok senyawa aktif pada ekstrak uji. Diameter zona hambat diukur pada hari kedua setelah inkubasi bakteri. Diameter zona hambat yang terbentuk pada kelompok konsentrasi 25%, 50%, dan 75%, secara berurutan adalah 8 mm, 10,5 mm, dan 17,5 mm. Untuk mengetahui adanya efek perlakuan, dilakukan analisis terhadap Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai $p=0,0001$, dan untuk mengetahui adanya korelasi peningkatan dosis terhadap peningkatan efek antibakteri dilakukan Uji *Independent Samples Test* dan *Mann Whitney*. Ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.) memiliki daya hambat pada kadar 25%, 50%, dan 75% terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615.

Kata kunci : Daun Beluntas, Zona Hambat Bakteri, *Streptococcus pyogenes*

ABSTRACT

Beluntas leaves (*Pluchea indica* L.) are stated to contain secondary metabolites that are effective as anti-infectious agents. Infectious diseases caused by the bacterium *Streptococcus pyogenes* have a serious impact on the development of acute pharyngitis to soul-enhancing *endocarditis*. This study tried to prove the ethanol extract of beluntas leaves as an antibacterial against *S. pyogenes*. Antibacterial conservation test of ethanol extract of beluntas leaves at concentrations of 25%, 50%, and 75%, with positive control of Amoxicillin 30 µg and 96% ethanol negative control carried out against *S. pyogenes* ATCC 19615 bacteria using disk. Phytochemical tests were carried out to prove the existence of active groups in the extract test. Inhibitory zone diameter on the second day after bacterial incubation. Inhibition zone diameters were formed in the concentration groups of 25%, 50% and 75%, respectively 8 mm, 10.5 mm, and 17.5 mm. To find out the effect done, an analysis of the *Kruskal-Wallis Test* was obtained p value = 0.0001, and to determine whether there was an increase in the effect on increasing the antibacterial effect by the *Independent Sample Test* and *Mann Whitney*. Ethanol extract of beluntas (*Pluchea indica* L.) leaves has a inhibition of 25%, 50%, and 75% of the growth of the bacterium *S. pyogenes* ATCC 19615.

Keywords : Beluntas Leaves, Bacterial Inhibitory Zone, *Streptococcus pyogenes*

PENDAHULUAN

Bakteri *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*) merupakan flora normal saluran pernapasan, namun dapat menimbulkan infeksi bila sistem pertahanan tubuh inang menurun. *S.pyogenes* adalah kelompok bakteri penyebab tersering penyakit faringitis akut pada anak-anak dan remaja. Infeksi oleh bakteri *S.pyogenes* juga dapat memberikan dampak serius yaitu menimbulkan infeksi pada tulang, meningitis, hingga menyebabkan endokarditis.¹ WHO melaporkan, perkiraan secara global pada tahun 2005 terdapat 18,1 juta kasus *severe group A Streptococcus* (GAS) dengan 517.000 jumlah kematian per tahun.² Presentase penyakit faringitis akut di Indonesia tahun 2004 yaitu 1,5% atau sejumlah 2.214.781 pasien, sehingga termasuk 10 besar penyakit pada pasien rawat jalan.³

Peningkatan jumlah *morbidity* dan *mortality* yang disebabkan oleh *S.pyogenes* perlu diimbangi dengan pengobatan yang tepat yaitu dengan pemberian antibiotik. Berdasarkan sampel *cohort GAS strains* yang diambil secara global antara tahun 1990 dan 2000 menunjukkan sudah terjadi resistensi beberapa antibiotik yang digunakan untuk terapi infeksi *S.pyogenes*, meliputi *Tetrasiklin* dan *Eritromisin*, masing-masing 38% dan 25%.⁴ Terdapat pula peningkatan resistensi *Fluoroquinolone* di Spanyol sebesar 30,8% pada tahun 2007 dan di Belgia sebesar 21,6% pada tahun 2010.⁵

Antibiotik Amoksisilin merupakan terapi baku untuk faringitis akut di Indonesia.⁶ Pemberian terapi antibiotik yang tidak rasional memicu peningkatan resistensi pada antibiotik di kemudian hari, sehingga penelitian mengenai pengobatan berbahan dasar herbal sebagai upaya pengobatan alternatif terus dikembangkan seiring bertambahnya tingkat resistensi tersebut.² Tanaman beluntas termasuk dalam salah satu tanaman dengan kandungan senyawa antibakteri. Di Indonesia, daun beluntas sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional seperti menghilangkan bau badan dan mulut, serta penurunan demam. Beberapa penelitian menyampaikan bahwa tanaman beluntas memiliki senyawa aktif sebagai antibakteri spektrum luas, antipiretik, dan antioksidan.⁷ Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui daya hambat ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.) terhadap pertumbuhan *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615.

BAHATAN METODE

Metode rancangan penelitian ini adalah *true experimental post-test only*. Kelompok perlakuan (P) meliputi konsentrasi ekstrak etanol 96% daun beluntas 25%, 50%, dan 75%, sedangkan kelompok kontrol terdiri dari kontrol positif (K+) Amoksisilin 30 µg dan kontrol negatif (K-) etanol 96%. Uji daya

hambat terhadap bakteri menggunakan metode *disk-diffusion*. Bakteri *S.Pyogenes* ATCC 19615 diperoleh di Laboratorium Mikrobiologi FK Unud. Penentuan pengulangan pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol menggunakan rumus *Federer* ditambah 10% sampel untuk keadaan tak terduga sehingga menghasilkan enam kali pengulangan.

Daun beluntas yang digunakan berasal dari wilayah Banjar Kesian, Desa Lebih, Gianyar, Bali. Sebelum dilakukan proses uji daya hambat, dilakukan proses ekstraksi dan uji fitokimia yang dilaksanakan di Laboratorium Farmakognosi Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu

Pengetahuan Alam Universitas Udayana. Metode yang digunakan yaitu ekstraksi maserasi dengan pelarut berupa etanol 96%. Uji fitokimia kualitatif dilakukan untuk menguji kandungan senyawa metabolit sekunder saponin, fenol, steroid, terpenoid, glikosida, alkaloid, flavonoid dan tanin dalam *crude extract* etanol 96% daun beluntas.

Prosedur uji daya hambat diawali dengan pengenceran *crude extract* etanol 96% daun beluntas menjadi konsentrasi 25%, 50%, dan 75%. *Disk* kosong ditetesi ekstrak etanol 96% daun beluntas masing-masing kelompok perlakuan dan *disk* kontrol negatif ditetesi etanol 96%, kemudian didiamkan selama satu jam. Kontrol positif menggunakan *disk* Amoksisilin 30 µg. Bakteri *S.pyogenes* ATCC 19615 kemudian dikultur di media MHBA (*Muller-Hinton Blood Agar*) dengan kekeruhan standar 0,5 *McFarland*. Dilanjutkan dengan penempelan *disk* pada media MHBA dan diinkubasi dengan suhu 37°C selama 24 jam. Zona hambat yang terbentuk ditunjukkan dengan zona bening disekitar *disk*. Diameter zona hambat selanjutnya diukur menggunakan jangka sorong dengan satuan milimeter (mm). Diameter zona hambat yang terbentuk kemudian diinterpretasikan berdasarkan klasifikasi David dan Stout (<5 mm respon zona hambat lemah, 5-10 mm sedang, 11-19 mm kuat, dan >20 mm sangat kuat).⁸ Analisis data menggunakan program statistik komputer dengan melakukan Uji *Kruskal-Wallis*, uji *Independent Samples Test*, dan Uji *Mann-Whitney*.

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan Keterangan Kelainan Etik (*Ethical Clearance*) Nomor: 0197/UN14.2.2.VII.14/LP/2019 pada tanggal 18 Maret 2019.

HASIL

Hasil uji fitokimia terhadap *crude extract* etanol 96% daun beluntas (*Pluchea Indica* L.) mengandung senyawa saponin, fenol, steroid, alkaloid, flavonoid, dan tanin. Senyawa terpenoid dan glikosida negatif. Hasil seluruh kelompok perlakuan

menghasilkan zona hambat terhadap bakteri *S.pyogenes* dengan rentang 8 - 17,5mm (Gambar1).



Gambar1. Zona hambat yang terbentuk terhadap bakteri *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 (a:konsentrasi25%;b: konsentrasi50%; c:konsentrasi75%; d: kontrol positif;e: kontrol negatif)

Berdasarkan klasifikasi David dan Stout, konsentrasi 25% ekstrak etanol 96% daun beluntas (*Pluchea indica* L.) menghasilkan respon daya hambat sedang, serta konsentrasi 50% dan 75% ekstrak etanol 96% daun beluntas (*Pluchea indica* L.) menghasilkan respon daya hambat kuat. Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($P=0,0001$) diameter zona hambat antar kelompok perlakuan terhadap daya hambat bakteri *S.pyogenes*.

Tabel 1. Hasil Uji *Independent Samples Test* dan *MannWhitney* Zona Hambat Ekstrak Etanol Daun Beluntas terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615

Kelompok Perlakuan	Nilai P
Kontrol (-) vs kontrol (+) ^{##}	0,0001
Kontrol (-) vs ekstrak 25% ^{##}	0,0001
Kontrol (-) vs ekstrak 50% ^{##}	0,0001
Kontrol (-) vs ekstrak 75% *	0,002
kontrol (+) vs ekstrak 25% ^{##}	0,0001
kontrol (+)vs ekstrak 50% ^{##}	0,0001
kontrol (+)vs ekstrak 75% *	0,002
ekstrak 25%, vsekstrak 50% [#]	0,002
ekstrak 25%, vsekstrak 75%*	0,002
ekstrak 50%vsekstrak 75% *	0,002

Keterangan: Statistik signifikan: Uji *Independent Samples Test* [#] $P < 0,01$; ^{##} $P < 0,001$. Statistik signifikan: Uji *MannWhitney* * $P < 0,01$

Hasil uji *Independent Samples Test* (Tabel 1) menunjukkan hampir seluruh

kelompok, kecuali pada kelompok kontrol positif dengan ekstrak 50%, menunjukkan perbedaan antar dua kelompok yang diuji sangat signifikan ($P < 0,001$). Hasil pada kelompok kontrol positif dengan ekstrak 50% dengan uji *Independent Samples Test* serta seluruh kelompok pada uji *MannWhitney* menunjukkan perbedaan yang signifikan berbeda pada setiap kelompok yang dibandingkan ($P < 0,01$).

PEMBAHASAN

Median diameter zona hambat pada kelompok konsentrasi 25%, 50%, dan 75%, secara berurutan adalah 8 mm, 10,5 mm, dan 17,5 mm. Hasil tersebut menunjukkan semakin besar konsentrasi ekstrak yang diberikan menghasilkan diameter zona hambat yang terbentuk akan semakin besar pula. Akan tetapi pada konsentrasi 75% tersebut masih berada di bawah diameter zona hambat kontrol positif berupa Amoksisilin sebesar 21,5 mm.

Oleh beberapa penelitian, ekstrak etanol 96% daun beluntas (*Pluchea indica* L.) juga dilaporkan memiliki kemampuan daya hambat terhadap jenis bakteri lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Pargaputri⁹, mengenai uji aktivitas antibakteri daun beluntas (*Pluchea Indica* L.) terhadap *Enterococcus faecalis* dan *Fusobacterium nucleatum*. Peningkatan zona hambat pada bakteri *E. faecalis*, dengan konsentrasi 6,25%, 12,5%, 25%, 50%, dan 100% secara berurutan sebesar 0 mm, 0 mm, 0 mm, 7,76 mm, dan 16,2 mm. Sedangkan pada bakteri *F. nucleatum* secara berurutan menghasilkan diameter zona hambat sebesar 0 mm, 0 mm, 0 mm, 0 mm, dan 5,73 mm. Hasil konsentrasi ekstrak etanol 80% daun beluntas (*Pluchea Indica* L.) tersebut apabila diklasifikasikan berdasarkan David dan Stout, dikategorikan memiliki daya hambat kuat pada konsentrasi 100% terhadap bakteri *E. faecalis* dan memiliki daya hambat sedang pada konsentrasi 50% terhadap bakteri *E. faecalis* dan konsentrasi 100% pada bakteri *F. nucleatum*.⁹

Perbedaan diameter zona hambat bakteri yang terbentuk dari ekstrak daun beluntas (*Pluchea Indica* L.) dari penelitian tersebut, dapat disebabkan oleh adanya perbedaan spesies bakteri yang digunakan. Pada penelitian ini menggunakan bakteri *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 yang merupakan kelompok bakteri gram positif. Pada penelitian Pargaputri menggunakan bakteri *E. faecalis* sebagai gram positif dan *F. nucleatum* sebagai gram negatif.⁹

Bakteri gram positif mempunyai suatu lapisan peptidoglikan yang lebih tebal dibandingkan dengan bakteri gram negatif. Terdapat asam teikoat yang merupakan polimer anionik yang terbentang melewati peptidoglikan. Asam teikoat melekat pada membran sel bakteri dan peptidoglikan yang berfungsi menjaga homeostasis kation. Pada bakteri gram negatif terdiri dari lapisan membran dalam, peptidoglikan dan membran luar. Membran luar tersusun dari glikolipid *lipopolysaccharide* dan *lipid bilayer*, yang tidak

terdapat pada bakteri grampositif. Perbedaan struktur pada bakteri grampositif dan gramnegatif berpengaruh terhadap sifat kepolaran bakteri. Bakteri gram negatif bersifat lebih tidak polar karena yang dilapisi *lipid bilayer*, sehingga senyawa dengan sifat polar akan lebih susah menembus bakteri gram negatif. Hal tersebut memungkinkan hasil diameter zona hambat pada bakteri grampositif lebih besar dibandingkan bakteri gramnegatif.¹⁰

Efek antibakteri pada ekstrak etanol 96% daun beluntas (*Pluchea indica* L.) terhadap bakteri *S. pyogenes* ATCC 19615 dihasilkan oleh senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* L.). Berdasarkan hasil skrining uji fitokimia pada penelitian ini, ekstrak etanol 96% daun beluntas (*Pluchea indica* L.) mengandung senyawa metabolit sekunder saponin, fenol, steroid, alkaloid, flavonoid, dan tannin, dengan perbedaan mekanisme antibakteri pada masing-masing senyawa tersebut.

Saponin berpengaruh terhadap permeabilitas membran sel. Senyawa saponin akan berinteraksi dengan membran kolesterol *aglycon* yang menyebabkan pemindahan kolesterol dari membran sel, sehingga terjadi peningkatan aktivitas ATPase serta ketidakstabilan struktur dan metabolisme bakteri. Efek antibakteri oleh saponin disebabkan pula karena terjadi efisiensi penggunaan glukosa dari bakteri sehingga menyebabkan terganggunya pertumbuhan bakteri dan mengarah pada kematian sel bakteri.¹¹ Fenol menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi pada membran sitoplasma serta meningkatkan ketidakstabilan membran. Hal tersebut menyebabkan terjadinya disfungsi membran dan menyebabkan kematian sel bakteri. Aktivitas senyawa fenol juga dapat menyebabkan stasis pada pertumbuhan bakteri yaitu dengan cara berikatan dengan DNA bakteri yang menginduksi enzim *topoisomerase IV* yang berfungsi memediasi pembelahan DNA.¹²

Molekul steroid mempunyai gugus *nonpolar* dan *polar* yang berefek sebagai surfaktan sehingga dapat melarutkan komponen fosfolipid membran plasma. Mekanisme kerja dari steroid untuk menghambat mikroba yaitu dengan cara merusak membran plasma sel mikroba sehingga selanjutnya menyebabkan terjadinya kebocoran sitoplasma yang berujung pada kematian sel bakteri.¹³ Senyawa metabolit sekunder alkaloid memiliki sifat sebagai antibakteri dengan menghambat aktivitas *dihidrofolat reduktase* yang menyebabkan terjadinya penurunan produksi purin dan pirimidin sebagai prekursor sintesis DNA dan RNA sehingga berakibat pada terganggunya sintesis asam nukleat.¹⁴ Alkaloid juga memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein FtsZ. Protein ini berperan penting dalam pembelahan sel bakteri.¹⁵

Flavonoid dapat menghambat fungsi membran sel melalui pembentukan senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut, sehingga merusak membran sel bakteri yang diikuti keluarnya senyawa intraseluler.¹⁶ Dalam menghambat

sintesis asam nukleat, interaksi antara flavonoid dengan DNA bakteri akan menyebabkan terjadinya kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri, lisosom, serta mikrosom. Flavonoid juga menghambat replikasi dan transkripsi DNA bakteri. Senyawa flavonoid dapat berpengaruh terhadap metabolisme energi melalui penghambatan sitokrom C reduktase sehingga pembentukan metabolisme dan penggunaan oksigen oleh bakteri menjadi terhambat.¹⁷

Tannin akan menyebabkan kerusakan membran sel bakteri sehingga terjadi kebocoran intraseluler. Gugus *pirogallo* dan *gallo* dari senyawa tannin bereaksi dengan protein membran bakteri melalui ikatan *non-spesifik* yang menyebabkan kerusakan membran sitoplasma bakteri, sehingga terganggunya fungsi membran sebagai barrier permeabilitas selektif, kontrol komposisi internal sel, serta pembawa fungsi transpor aktif. Fungsi integritas membran sitoplasma yang rusak ini menyebabkan makromolekul dan ion keluar dari sel, dan terjadi kematian sel.⁹

Tabel 2. Hasil pengukuran zona hambat ekstrak etanol 96% daun beluntas (*Pluchea indica* L.) terhadap bakteri *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615

Kelompok Perlakuan	Diameter Zona Hambat (mm)						Median (min-maks) (mm)
	I	II	III	IV	V	VI	
Kontrol negatif	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol positif	19	22	20	23	23	22	22 (19-23)
Konsentrasi 25%	8	9	8	8	7	8	8 (7-9)
Konsentrasi 50%	10	12	10	9	11	12	10,5 (9-12)
Konsentrasi 75%	17	18	17	15	18	18	17,5 (15-18)

SIMPULAN

Ekstrak etanol 96% daun beluntas (*Pluchea indica* L.) memiliki daya hambat dan memiliki perbedaan daya hambat dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% terhadap bakteri *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615.

SARAN

Penelitian ini tidak melakukan uji kadar hambat minimum (KMH) dan tidak melakukan pengujian kandungan senyawa metabolit sekunder secara kuantitatif pada ekstrak etanol 96% daun beluntas. Diharapkan untuk penelitian selanjutnya dapat melakukan uji KMH, melakukan uji fitokimia terhadap ekstrak daun beluntas secara kuantitatif, serta melakukan ekstraksi terhadap senyawa aktif yang terkandung pada daun beluntas dengan metode

fraksinasi sehingga dapat mengetahui senyawa yang paling berpotensi sebagai antibakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Lamagni T, Darenberg J, Luca H. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008;46:2359–2367.
- Walkers M., dkk. Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(2):264–301.
- Sidharti L, Pemula G, Lisiswanti R. Kesesuaian Peresepan Penyakit Faringitis-Akut terhadap Standar Pengobatan di Puskesmas Rawat Inap Simpung Bandar Lampung Tahun 2013. *Jurnal Agromed Unila*. 2015;2(3):196–8
- Ayer V, Tewodros W, Manoharan A. Tetracycline Resistance in Group A *Streptococci* Emergences on a Global Scale and Influence on MDR. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51(5):1865-1868.
- Heirstraeten, Leten, Lammens, Goossens, Malhotra. Increase in fluoroquinolone non-susceptibility among clinical *Streptococcus pyogenes* in Belgium during 2007-2010. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(11): 2602-2605.
- Apsari D, Dwicandra N, Jaelani. Pola Peresepan Antibiotika Pada Manajemen Faringitis Akut Dewasa di Puskesmas. *Jurnal Endurance*. 2017;2(3): 252-257.
- Widyawati P, Wijaya C, Hardjosworo P, Sajuthi D. Evaluasi Aktivitas Antioksidatif Ekstrak dan Beluntas (*Pluchea indica*) berdasarkan Perbedaan Ruas Daun. *Fakultas Teknologi Pertanian, Unika Widya Mandal*. 2015.
- Ambarwati. Efektivitas Zat Antibakteri Biji Mimba (*Azadirachta indica*) untuk Menghambat Pertumbuhan *Salmonella typhosa* dan *Staphylococcus aureus*. *Biodiversitas*. 2007;8(3):320-324.
- Pargaputri P, dkk. Antibacterial effects of *Pluchea indica* Less leaf extract on *E. faecalis* and *Fusobacterium nucleatum* (in-vitro). *Dent Journal*. 2016;49(2): 93–98.
- Silhavy T, Kahne D, Walker S. The Bacterial Cell Envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2:1-16.
- Arabski M, Aneta W. Effects of Saponins against Clinical *E. coli* Strains and Eukaryotic Cell Line. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012:1–6.
- Wu Y, Bai J, Zhong K. Antibacterial Activity and Membrane-Disruptive Mechanism of 3-p-trans-Coumaroyl-2-hydroxyquinic Acid, Novel Phenolic Compound from Pine Needles of *Cedrus deodara*, against *Staphylococcus aureus*. *Molecules*. 2016;21(1084):1-12.
- Wiyanto B. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Rumpun Laut *Kappaphycus alvarezii* dan *Eucheuma denticulatum* terhadap Bakteri *Aeromonas hydrophila* dan *Vibrio harveyi*. *Jurnal Kelautan*, 2010. 3(1):12.
- Othman L, Sleiman A, Abdel RM. Antimicrobial Activity of Polyphenols and Alkaloids in Middle Eastern Plants. *Front. Microbiol*, 10(911):1-28.
- Boberek J, Stach J, Good L. Genetic Evidence for Inhibition of Bacterial Division Protein FtsZ by Berberine. *PLoS ONE*. 2010;5(10):1-9.
- Nuria M. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L.) terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* ATCC 25923, *Escherichia Coli* ATCC 25922, dan *Salmonella Typhi* ATCC 1408. *Mediagro*. 2009;5(2):26–37.
- Cushnie T, Lamb, Andrew J. Antimicrobial Activity of Flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005;26: 343-356.