

AKTIVITAS ANTI-*Staphylococcal* SECARA *IN VITRO* EKSTRAK DIKLOROMETANA DARI RIMPANG TEMU KUNCI (*Boesenbergia rotunda*) TERHADAP *Staphylococcus aureus* ATTC 25923

IN VITRO ANTI-*Staphylococcal* OF DICHLOROMETHANE EXTRACT FROM TEMU KUNCI (*Boesenbergia rotunda*) RHIZOME AGAINST *Staphylococcus aureus* ATTC 25923

Deni Ari Matutu, Rita Hairani, Ritbey Ruga *

Program Studi S1 Kimia, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman
Jalan Barong Tongkok, Kampus Gn. Kelua, Samarinda 75123, Kalimantan Timur, Indonesia

* **Corresponding Author** : ritbey.r@fmipa.unmul.ac.id

Article History

Submitted : 28 June 2024

Accepted: 06 January 2025

ABSTRACT

The rhizome of temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) is one of the plants used by the local people in Indonesia as a traditional medicine. This study aimed to identify the secondary metabolite compounds contained in the dichloromethane extract with phytochemical screening and investigate its antibacterial activity against test bacteria *Staphylococcus aureus* ATTC 25923 was carried out by agar diffusion method with modification where tetracycline as a positive control and ethanol as a negative control. The phytochemical screening showed the dichloromethane extract contains secondary metabolites such as alkaloids, flavonoids, phenolics and triterpenoids. With 1 mg/mL of dichloromethane extract revealed its antibacterial activity against *S. aureus* with inhibitory zone value of 15.0 ± 0.0 mm while its MIC value of the extract was 0.031 ± 0.0 mg/mL toward of tested bacteria. In addition, tetracycline as a positive control at 0.5 μ g/mL exhibited its antibacterial potential with an inhibitory zone value of 22.0 ± 0.0 mm and its MIC value of 0.016 ± 0.577 μ g/mL.

Keywords: *Boesenbergia rotunda*, Phytochemical Screening, Antibacterial Activity, Minimum Inhibitory Concentration.

1. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah utama di negara maju dan berkembang. Infeksi ini dapat terjadi akibat kontaminasi mikroorganisme patogen seperti bakteri yang mana semakin meningkat seiring dengan berjalannya waktu. Menurut *World Health Organization* (WHO), penyakit infeksi merupakan penyebab kematian utama pada anak-anak. Data WHO pada tahun 2012 menunjukkan 1-20% penyebab kematian anak dengan umur kurang dari 5 tahun disebabkan oleh infeksi yang diakibatkan oleh bakteri seperti diare, demam tifoid, demam berdarah dan radang paru-paru.^{1,2} Infeksi terjadi karena adanya interaksi mikroorganisme patogen dengan makroorganisme dalam kondisi tertentu.³ Salah satu jenis bakteri yang dapat mengakibatkan terjadinya infeksi khususnya infeksi pada kulit adalah *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) yang merupakan bakteri Gram positif yang menyebabkan naiknya kematian setiap tahun. *S. aureus* akan berkoloni di hidung dan kulit manusia sehingga menyebabkan berbagai penyakit.⁴ Apabila lapisan permukaan kulit terluka karena gesekan, goresan ataupun penyakit yang lain maka *S. aureus* dapat menginfeksi bagian luka tersebut, bahkan *S. aureus* dapat masuk sehingga menyebabkan penyakit bakteremia dan menginfeksi bagian kulit yang

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



lain. Infeksi *S. aureus* dapat berupa bisul, selulitis dan impetigo.⁵

Temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) adalah salah satu spesies jahe dan tanaman herbal yang dapat tumbuh di Asia Tenggara, India, Sri Lanka, dan Cina Selatan. Tanaman tersebut termasuk ke dalam keluarga *Zingiberaceae* dan di bawah genus *Boesenbergia* yang sebelumnya termasuk ke dalam genus *Kaempferia* oleh Baker.⁶ Di Indonesia, temu kunci merupakan tanaman asli yang sering digunakan sebagai bahan baku obat-obatan karena kandungannya. Kandungan tersebut antara lain minyak atsiri (sineol, kamfer, d-borneol, zingiberin, d-pinen, sesquiterpen), pinostrobin dan pinocembrin,⁷ damar,⁸ saponin dan flavonoid,⁹ kurkumin, zedoarin, zat pati.¹⁰ Rimpang temu kunci bermanfaat sebagai obat batuk kering, sariawan, kurap, cacingan¹¹ dan antidiare.⁸ Beberapa senyawa dari ekstrak temu kunci yang memiliki aktivitas biologi seperti antibakteri, analgesik, antipiretik, antitumor, anti *human immunodeficiency syndrome* (anti HIV), dan antioksidan.¹² Berdasarkan uraian tersebut, dilakukan penelitian tentang uji aktivitas antibakteri ekstrak diklorometana rimpang temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) terhadap bakteri *S. aureus*.

2. METODE

2.1 Alat dan Bahan

2.1.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah blender, wadah maserasi, oven, kertas saring, kapas, aluminium foil, tisu, kertas label, *plastic wrap*, *cotton bud*, corong kaca, seperangkat alat *rotary evaporator*, batang pengaduk, spatula, mangkuk kaca, botol semprot, cawan petri, jarum ose, tabung reaksi, autoklaf, mikro pipet, pipet ukur, *hot plate*, *magnetic stirrer*, *shaker*, *Erlenmeyer*, gelas kimia, pipet tetes, pipet volume, gelas ukur, neraca analitik, neraca digital, wadah kaca, toples maserasi, tip, multi pipet, *microtube*, gelas ukur, *laminar air flow* dan inkubator.

2.1.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang temu kunci, diklorometana (teknis), akuades, medium *Nutrient Agar* (NA), medium *Nutrient Broth* (NB), etanol (teknis), larutan $H_2SO_{4(P)}$, larutan asam asetat glasial, larutan $FeCl_3$ 1%, larutan $HCl_{(P)}$ larutan HCl 2N, pereaksi *Dragendorff*, dan pita Mg.

2.2 Prosedur Penelitian

2.2.1. Persiapan Sampel

Sampel rimpang temu kunci dibersihkan dengan menggunakan air mengalir, lalu sampel dikeringkan pada suhu ruang tanpa paparan sinar matahari dan sampel dihaluskan. Ekstraksi rimpang temu kunci sebanyak 5 kg dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut diklorometana. Kemudian, disaring dan filtrat diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak diklorometana rimpang temu kunci. Proses maserasi dengan diklorometana terus dilakukan hingga warna larutan berubah menjadi bening.

2.2.2. Skrining Fitokimia

Uji skrining fitokimia didasarkan pada uji warna untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, fenolik dan tripterpenoid/steroid yang terkandung pada suatu sampel. Uji alkaloid dilakukan dengan mereaksikan ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dengan 3 tetes larutan HCl 2N dan 3 tetes pereaksi *Dragendorff*. Hasil positif alkaloid ditandai dengan terdapat endapan berwarna jingga.¹³ Uji flavonoid dilakukan dengan mereaksikan ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dengan pita Mg dan $HCl_{(P)}$. Hasil positif flavonoid ditandai perubahan warna menjadi kuning, orange dan merah.¹⁴ Uji fenolik dilakukan dengan mereaksikan ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dengan 1 mL $FeCl_3$ 1%. Hasil positif fenolik ditandai dengan terjadi perubahan warna menjadi coklat, merah, ungu, biru atau hitam yang kuat.¹⁵ Uji triterpenoid dilakukan dengan mereaksikan ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dengan 1 mL CH_3COOH dan 3 tetes $H_2SO_{4(P)}$. Hasil positif triterpenoid ditandai dengan terjadi perubahan warna merah, coklat pekat atau ungu.¹⁶ Uji saponin dilakukan dengan mereaksikan ekstrak diklorometana

rimpang temu kunci dengan akuades panas. Hasil positif dari saponin ditandai dengan adanya busa selama 10 menit.¹⁴

2.2.3. Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri dari tanaman rimpang temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) (sampel uji) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATTC 25923 dilakukan dengan modifikasi menggunakan metode difusi.¹⁶ Skrining aktivitas antibakteri dari sampel uji dimulai dengan mempersiapkan bakteri uji sebanyak 1 ose diambil dari media agar miring yang mengandung bakteri uji lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang sudah ditambahkan media NB sebanyak 10 mL. Media tersebut kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Selanjutnya disiapkan media NA yang dituang ke dalam cawan petri sebanyak ± 15 mL. Setelah itu, media NA yang telah memadat di-swab bakteri uji pada permukaan media NA menggunakan cotton bud steril dan dibuat sumuran dengan mengatur jarak antara sumuran satu dengan lainnya. Selanjutnya ekstrak dengan konsentrasi 1 mg/mL sebanyak 10 µL ditambahkan ke dalam sumuran dan diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C. Setelah itu, diameter zona hambat dihitung disekitar sumuran yang terbentuk. Prosedur ini juga dilakukan untuk kontrol positif dengan konsentrasi 0,5 µg/mL dan negatif secara *triplo*.

2.2.4. Penentuan Nilai MIC (Minimum Inhibitory Concentration)

Nilai MIC ditentukan dari ekstrak rimpang temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) yang memiliki aktivitas antibakteri tertinggi terhadap bakteri uji menggunakan metode yang sama seperti pada skrining aktivitas antibakteri. Sampel yang akan diuji dibuat variasi konsentrasi berdasarkan hasil skrining yang terdiri dari konsentrasi 0,5; 0,25; 0,125; 0,063 dan 0,031 mg/mL. Prosedur ini juga dilakukan untuk kontrol positif (tetrasiiklin) dengan variasi konsentrasi 0,25; 0,125; 0,063; 0,031 dan 0,016 µg/mL serta kontrol negatif (etanol) secara *triplo*. Kemudian, diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Setelah itu, diameter zona hambat dihitung di sekitar sumuran yang terbentuk. Nilai MIC ditentukan berdasarkan konsentrasi terkecil dari sampel yang masih memiliki aktivitas antibakteri yang ditunjukkan dengan terbentuknya zona hambat di sekitar sumuran pada sampel.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Ekstraksi

Proses ekstraksi rimpang temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) sebanyak 5 kg dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut diklorometana yang sebelumnya telah dikeringkan tanpa paparan sinar matahari secara langsung untuk menghilangkan kandungan air pada sampel dan mencegah tumbuhnya jamur pada sampel rimpang temu kunci. Filtrat hasil maserasi yang diperoleh dipekatkan menggunakan rotary evaporator untuk memisahkan zat dengan pelarutnya (solven). Ekstrak diklorometana rimpang temu kunci diperoleh sebanyak 653 g dengan hasil rendemen sebesar 13,06 %.

3.2 Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia merupakan salah satu metode yang dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam suatu bahan alam, serta tahap pendahuluan untuk memberikan gambaran mengenai kandungan senyawa tertentu yang terdapat dalam bahan alam yang diteliti. Berdasarkan hasil uji fitokimia, ekstrak diklorometana mengandung senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, fenolik dan triterpenoid, sementara untuk saponin tidak ditemukan pada uji tersebut.

3.3 Uji Aktivitas Antibakteri

Skrining aktivitas antibakteri dari ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dengan konsentrasi 1 mg/mL terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATTC 25923 (*S. aureus*) dilakukan dengan metode difusi agar dengan sumuran yang termodifikasi. Metode ini dipilih karena lebih mudah untuk mengukur terbentuknya luas zona hambat karena aktivitas bakteri dapat menjangkau seluruh lapisan dari nutrien agar. Daya hambat antibakteri dapat dikategorikan berdasarkan zona hambat yang terbentuk yaitu terbagi menjadi excellent

(zona hambat lebih dari 15 mm), sangat baik (zona hambat 13,1-15,0 mm), baik (zona hambat 10,1-13,0 mm), sedang (zona hambat 8,1-10,0 mm), lemah (zona hambat 6,1-8,0 mm) dan tidak aktif (zona hambat lebih kecil atau sama dengan 6 mm).¹⁷ Hasil uji skrining aktivitas antibakteri pada ekstrak diklorometana rimpang temu kunci terhadap bakteri uji, dapat dilihat dari **Tabel 1**.

Tabel 1. Hasil skrining aktivitas antibakteri.

Ekstrak (1 mg/mL)	Diameter Zona Hambat ± SD (mm) <i>Staphylococcus aureus</i> ATTC 25923
Temu Kunci	15,0 ± 0,0
Tetrasiklin	22,0 ± 0,0
Etanol	0,0 ± 0,0

Keterangan: diameter sumuran 6 mm, tetrasiklin (kontrol positif 0,5 µg/mL), etanol (kontrol negatif)

Berdasarkan **Tabel 1**, ekstrak diklorometana rimpang temu kunci pada konsentrasi 1 mg/mL dan tetrasiklin pada konsentrasi 0,5 µg/mL menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri *S. aureus* dengan terbentuknya zona bening disekitar sumuran. Ekstrak diklorometana rimpang temu kunci menunjukkan penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri *S. aureus* dengan kategori excellent dengan nilai zona hambat sebesar 15,0 mm. Sedangkan, pada tetrasiklin pada konsentrasi 0,5 µg/mL terbentuk zona hambat dengan diameter sebesar 22,0 mm. Kemampuan ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dalam menghambat pertumbuhan bakteri uji diduga karena adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yang dapat berperan dalam penghambatan bakteri.

Senyawa alkaloid berperan sebagai antibakteri karena dapat menghambat komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri akan diganggu oleh senyawa alkaloid sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan sel tersebut akan mati, dan alkaloid juga menghambat pembentukan sintesis protein sehingga dapat mengganggu metabolisme bakteri.¹⁸ Senyawa flavonoid juga dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara merusak dinding sel bakteri yang terdiri atas lipid dan asam amino. Gugus alkohol pada senyawa flavonoid akan bereaksi dengan lipid dan asam amino sehingga dinding sel akan rusak dan flavonoid masuk ke dalam inti sel bakteri. Dalam inti sel, DNA akan bereaksi dengan senyawa flavonoid dan menyebabkan rusaknya struktur lipid DNA sehingga bakteri akan mengalami lisis dan sel akan mati.¹⁹ Senyawa golongan fenolik juga dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan merusak dinding sel bakteri yang mengakibatkan terjadinya koagulasi dan denaturasi protein serta menonaktifkan enzim-enzim yang menyebabkan terjadinya lisis pada membran sel bakteri sehingga sel bakteri mengalami kebocoran dan menghambat pertumbuhan sel.²⁰ Senyawa triterpenoid memiliki mekanisme kerja penghambatan pertumbuhan bakteri melalui reaksi senyawa tersebut pada membran luar dinding sel bakteri dengan protein transmembran, membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga terjadi kerusakan pada protein trans-membran yang merupakan pintu keluar masuknya senyawa sehingga akan permeabilitas dinding sel bakteri terganggu. Hal ini mengakibatkan kekurangan nutrisi pada sel bakteri sehingga pertumbuhan bakteri terhambat atau mati.²¹

3.4 Penentuan Nilai MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*)

Penentuan nilai MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dilakukan dengan metode yang sama dengan uji skrining antibakteri yang telah dilakukan sebelumnya terhadap bakteri uji. Pada penelitian ini variasi konsentrasi sampel dimulai dari 1 mg/mL kemudian dilakukan dilusi hingga konsentrasi yang lebih kecil yaitu 0,5; 0,25; 0,125; 0,063 dan 0,031 mg/mL serta pada tetrasiklin dimulai dari 0,5 µg/mL dan dilakukan dilusi hingga konsentrasi yang lebih kecil yaitu 0,25; 0,125; 0,063; 0,031 dan

0,016 µg/mL. Adapun nilai MIC dari ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dan kontrol positif (tetrasiiklin) terhadap bakteri uji ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Nilai MIC ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dan tetrasiiklin terhadap *Staphylococcus aureus* ATTC 25923.

Konsentrasi (mg/mL)	Diameter Zona Hambat ± SD (mm)	
	Ekstrak diklorometana	Tetrasiiklin
0,5	14,667 ± 0,56	td
0,25	14,0 ± 1,0	18,667 ± 0,577
0,125	13,333 ± 0,58	16,0 ± 1,0
0,063	13,0 ± 0,0	13,67 ± 0,577
0,031	13,0 ± 0,0	11,33 ± 0,577
0,016	td	9,0 ± 0,577
Etanol	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

Keterangan: diameter sumuran 6 mm, etanol (kontrol negatif), td (tidak dilakukan)

Berdasarkan **Tabel 2**, diperoleh nilai MIC ekstrak diklorometana rimpang temu kunci dan tetrasiiklin terhadap bakteri *S. aureus* pada konsentrasi 0,031 dan 0,016 mg/mL secara berturut-turut. Penentuan nilai MIC merupakan suatu langkah penting untuk meminimalisir terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Nilai MIC bermanfaat pada penentuan dosis yang efektif untuk mencapai konsentrasi terapeutik sehingga dapat mempengaruhi indeks farmakokinetik dan farmakodinamik yang dapat digunakan sebagai salah satu rujukan dalam menyusun kebijakan penggunaan antibiotik.²² Resistensi bakteri dapat terjadi karena pemberian antibiotik yang tidak efektif atau tidak pada dosis yang tepat sehingga mengakibatkan bakteri yang sebelumnya sensitif berubah menjadi resisten dengan peningkatan MIC yang sangat tinggi.²³ Oleh karena itu, pada penentuan nilai MIC dari ekstrak diklorometana rimpang temu kunci pada konsentrasi lebih kecil diduga memiliki potensi sebagai agen antibakteri.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa rimpang temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri uji *S. aureus* dengan kandungan metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, fenolik dan triterpenoid serta memiliki potensi antibakteri terhadap *S. aureus* dengan nilai MIC 0,031 mg/mL. Hal ini dapat memberi informasi untuk pengembangan penelitian ke depannya untuk rimpang temu kunci sebagai bahan antibakteri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Pimpinan, Staff dan Dosen Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman, atas bantuan dukungan dan fasilitas laboratorium yang digunakan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Novard, M. F. A.; Suharti, N.; Rasyid, R. Gambaran Bakteri Penyebab Infeksi pada Anak Berdasarkan Jenis Spesimen dan Pola Resistensinya di Laboratorium RSUD Dr. M. Djamil Padang tahun 2014-2016. *Jurnal Kesehatan Andalas* **2019**, *8*(2), 26-32.
2. Mutsaqof, A. A. N. Sistem Pakar untuk Mendiagnosis Penyakit Infeksi Menggunakan Forward Chaining. *Jurnal Itsmart* **2015**, *4*(1), 43-47.
3. Joegijantoro, R. *Penyakit Infeksi*. Malang: Intimedia, **2019**.
4. Rianti, E. D. D.; Tania, P. O. A.; Listyawati, A. F. Kuat Medan Listrik AC dalam Menghambat Pertumbuhan Koloni *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Bioma: Jurnal Ilmiah Biologi* **2022**, *11*(1), 79-88.

5. Hanina, H.; Humaryanto, H.; Gading, P. W., Aurora, W. I. D.; Harahap, H. Peningkatan Pengetahuan Siswa Pondok Pesantren Nurul Iman Tentang Infeksi *Staphylococcus aureus* di Kulit dengan Metode Penyuluhan. *Jurnal Pengabdian kepada Masyarakat FKIK UNJA* **2022**, 5(2), 426-430.
6. Mukti, L. S.; Andriani, R. Pharmacological Activities of *Boesenbergia rotunda*. *Infokes* **2021**, 11(1), 371-378.
7. Eng-Chong, T.; Yean-Kee, L.; Chin-Fei, C.; Choon-Han, H., Sher-Ming, W.; Li-Ping, C. T.; Yusof, R. Review Article: *Boesenbergia rotunda*: From Ethnomedicine to Drug Discovery. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2012**, 1-25.
8. Sukarto. *Materia Medika Indonesia Jilid I*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia 1977.
9. Hutapea, J.R. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I*. Jakarta: Balitbangkes Departemen Kesehatan Republik Indonesia **1991**.
10. Oswald, T.T. *Tumbuhan Obat Bagi Pecinta Alam*. Jakarta: Penerbit Bhratara Karya Aksara. **1977**.
11. Heyne, K. *Tumbuhan Berguna Indonesia*. Jakarta: Diterjemahkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia **1987**.
12. Win, N. N., Suresh, A.; Hiroyasu, E.; Yasuhiro, T.; Shigetoshi, K. Panduratin D-I, Novel Secondary Metabolites from Rhizomes of *Boesenbergia pandurata*, *Chem. Pharm. Bull* **2008**, 56(4) 491-496.
13. Astarina, K. W.; Astuti.; Warditiani, N. K. Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). *Jurnal Farmasi Udayana* **2013**, 2(4), 1-7.
14. Tampongangoy, D.; Maarisit, W.; Ginting, A.; Tumbel, S.; Tulandi, S. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Kayu Kapur (*Melanolepis multiglandulosa*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan Bakteri *Escherichia coli*. *Biofarmasetikal Tropis (The Tropical Journal of Biopharmaceutical)* **2019**, 2(1), 107-114.
15. Murelina, E. M., & Wijayanti, E. D.. Perbandingan Kadar Fenolik Total Sari Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana*) Segar dan Terfermentasi. *JC-T (Journal Cis-Trans): Jurnal Kimia dan Terapannya* **2018**, 2(2), 1-9.
16. Harborne, J. *Metode Fitokimia: Penentuan Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Bandung: Institut Teknologi Bandung 1987.
17. Kingkaew, K., Ruga, R.; Chavasiri, W. 6,8-Dibromo-and 6,8-Diiodo-5,7-Dihydroxyflavones as New Potent Antibacterial Agents. *Chemistry Letters* **2018**, 47(3), 358-361.
18. Robinson, T. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi (Edisi VI)*. Diterjemahkan oleh Padmawinata K., Bandung: Institut Teknologi Bandung. Terjemahan dari the Organic Constituents of Higherplants, 6th Edition 1995.
19. Rustama, M. M.; Rahayuningsih, S. R.; Kusmoro, J.; Safitri, R. Uji Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak Air dan Etanol Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Bakteri Gram Negatif dan Gram Positif. *BIOTIKA Jurnal Ilmiah Biologi* **2005**, 4(2), 35-40.
20. Katzung, B. G. *Farmakologi: Dasar dan Klinik*. Salemba Medika, Jakarta 2001.
21. Cowan, M. M. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews* **1999**, 12(4), 564-582.
22. Sanjaya, D. A.; Meriyani, H.; Juanita, R. A.; Budiarta, N. Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik pada Demam Tifoid. *J Pharm Sci* **2022**, 2, 107-121.
23. Pratiwi, R. H. Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen Terhadap Antibiotik. *Jurnal Pro-Life* **2017**, 4(3), 418-429.