

## Efek Sinergis Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dan Ampisilin Terhadap *Escherichia coli* Secara In Vitro

Kusmana P. Putra<sup>1</sup>, Djaja Rusmana<sup>2</sup>, Mariska Elisabeth<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung

<sup>3</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung

### Abstrak

*Escherichia coli* pada kondisi tertentu dapat diobati dengan ampisilin. Namun ampisilin saat ini mulai ditinggalkan karena tingginya kasus *E. coli* yang resisten ampisilin. Salah satu cara untuk mengatasi masalah resistensi ini adalah dengan mengkombinasi ekstrak rimpang kunyit (ERK) dan ampisilin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antimikroba dan efek sinergis kombinasi ERK (*Curcuma domestica Val.*) dan ampisilin terhadap *E. coli* secara in vitro. Penelitian ini menggunakan desain uji eksperimental laboratorium sungguhan secara in vitro dengan metode *agar diffusion*. Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis secara deskriptif. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa konsentrasi ERK pada Muller-Hinton Agar (MHA) 165, 330, 660 µg/ml tidak didapatkan zona inhibisi terhadap *E. coli*. Persentasi peningkatan zona inhibisi MHA-ERK-ampisilin 165, 330, 660 µg/ml: 24,11%; 38,79%; 47,39% lebih besar dibanding ampisilin tunggal. Simpulan dari penelitian ini adalah ekstrak rimpang kunyit 165 µg/ml, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml tidak memiliki efek antimikroba terhadap *E. coli* secara in vitro sedangkan kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan ampisilin memiliki efek sinergis terhadap *E. coli* secara in vitro.

**Kata Kunci:** *Escherichia coli*; kunyit; *Curcuma domestica val.*; sinergis; antimikroba

## Synergistic Effect of Combination of Turmeric (*Curcuma domestica Val.*) Rhizome Extract and Ampicillin Against *Escherichia coli* In Vitro

### Abstract

*Escherichia coli* can be treated with ampisilin in certain condition. However, ampicilin is currently seldom being used because of a lot of case of ampicilin-resistant *E. coli*. One of ways to overcome this resistance problem with combining curcuma rhizome extract (CRE) and ampicilin. The aim of this study was to investigated antimicrobial susceptibility test and synergic effect of combination CRE (*Curcuma domestica Val.*) and ampisilin against *E. coli* in vitro. This study was a true experimental laboratory test deisgn in vitro with agar diffusion method. The data were presented in table form and analyzed descriptively. The result shows that there is no inhibitory zone of *E. coli* formed in CRE on Muller-Hinton Agar (MHA) at concentration 165, 330, 660 µg/ml. The fold increases inhibition zone are observed for MHA-CRE-Ampisilin 165, 330, 660 µg/ml: 24,11%; 38,79% ; 47,39% higher compared to ampicilin alone. The conclusion was curcuma rhizome extract (*Curcuma domestica Val.*) 165 µg/ml, 330 µg/ml, and 660 µg/ml does not have antimicrobial effect against *Escherichia coli* in vitro while the combination of curcuma rhizome extract (*Curcuma domestica Val.*) and ampisilin does have synergic effect against *Escherichia coli* in vitro.

**Keywords:** *Esherichia coli*; *curcuma*; *Curcuma domestica val.*; synergic; antimicrobial

\*KP: Penulis Koresponden, Email: kusmanapratamaputra@gmail.com

## Pendahuluan

Bakteri intestinal *E. coli* patogen merupakan penyebab diare terbanyak kedua setelah rotavirus. Menurut *World Health Organization* (WHO) Diare adalah penyebab kematian kedua pada anak dibawah usia 5 tahun (balita) setelah pneumonia atau penyakit infeksi saluran nafas lainnya.<sup>1,2</sup> Di Indonesia angka kesakitan diare secara umum sebesar 6,8% dan usia balita adalah kelompok paling tinggi menderita diare sebesar 11% dengan episode serangan diare rata-rata 3,3× setiap tahun.<sup>3,4</sup> Berdasarkan penelitian Caulfield *et al.*<sup>5</sup> pada tahun 2004 di beberapa negara berkembang termasuk Indonesia, sekitar 52,5% kematian pada anak disebabkan malnutrisi dan dehidrasi dan sekitar 60,7% akibat kematian tersebut berhubungan dengan diare.

Pengobatan utama infeksi *E. coli* umumnya tidak menggunakan antibiotik, penggunaannya sangat dibatasi hanya pada beberapa kondisi tertentu untuk mengurangi durasi dan tingkat keparahan dari gejala infeksi serta mengurangi risiko penularan penyakit.<sup>6</sup> Antibiotik dapat diberikan pada infeksi *E. coli* penyebab diare bila penderita dalam kondisi sakit berat, disertai penyakit kronik, malnutrisi, imunokompromis, dan risiko sepsis.<sup>6,7</sup> Salah satu antibiotik yang digunakan sebagai terapi infeksi *E. coli* adalah ampisilin.<sup>8,9</sup>

Penggunaan ampisilin terhadap infeksi *E. coli* saat ini mulai ditinggalkan karena tingginya kasus infeksi *E. coli* yang resisten terhadap ampisilin. *Escherichia coli* dikatakan resisten terhadap ampisilin jika diameter zona inhibisi yang terbentuk kurang dari 13 mm berdasarkan standar interpretasi *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS).<sup>10</sup> Berdasarkan penelitian Jurnal *et al.*<sup>11</sup> pada tahun 2008, didapatkan resistensi kuman *E. coli* terhadap ampisilin sebesar 53,3%, tetrasiklin 67,4%, dan sulfametoksazole-trimetoprim 87%.

Berdasarkan penelitian lain pada tahun 2019 dilaporkan peningkatan persentase spesies bakteri termasuk *E. coli* yang resisten terhadap ampisilin yaitu sebesar 30-50% sejak awal antibiotik tersebut digunakan pada tahun 1960.<sup>12</sup>

Dengan meningkatnya strain *E. coli* yang resisten ampisilin, maka dibutuhkan suatu agen antimikroba yang dapat meningkatkan sensitivitas ampisilin. Saat ini para peneliti sudah mulai mencari solusi untuk meningkatkan sensitivitas antibiotik dengan mengembangkan strategi pengobatan melalui kombinasi antibiotik dengan produk herbal yang memiliki efek antimikroba, salah satunya adalah rimpang kunyit.<sup>12-15</sup> Senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa* Linn.) seperti polifenol kurkumin, flavonoid, alkaloid, tanin dan minyak atsiri dapat berperan sebagai agen antimikroba terhadap beberapa bakteri patogen termasuk *E. coli*.<sup>14-18</sup> Banyak penelitian yang meneliti tentang aktivitas antimikroba rimpang kunyit ini dengan berbagai konsentrasi dan dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan *E. coli* secara in vitro.<sup>14-19</sup>

Produk herbal yang dikombinasi dengan antibiotik sebagai terapi komplementer diharapkan mampu meningkatkan efek antimikroba satu sama lain (efek sinergis).<sup>12,19</sup> Penelitian mengenai efek sinergis dari kombinasi herbal dan antibiotik pada penelitian Azucena *et al.*<sup>12</sup> pada tahun 2019 didapatkan bahwa zat kurkumin tidak memiliki efek antimikroba, tetapi kombinasi kurkumin murni dan ampisilin memiliki efek sinergis terhadap *E. coli* dengan menggunakan metode *agar diffusion*.<sup>12</sup>

Namun saat ini penelitian mengenai kombinasi ERK dan ampisilin belum ada. Alasan memilih rimpang kunyit karena mengandung senyawa aktif yang lebih banyak dibandingkan bagian lain dari tanaman kunyit seperti batang, daun, atau bunga serta cukup ekonomis dan mudah didapatkan di

berbagai tempat di Indonesia.<sup>16-17</sup> Penelitian ini adalah penelitian mengenai efek sinergis kombinasi ERK (*Curcuma domestica Val.*) dan ampisilin terhadap *E. coli* menggunakan konsentrasi ERK (*Curcuma domestica Val.*) pada beberapa konsentrasi.

## Bahan dan Cara

Penelitian merupakan uji eksperimental laboratorik secara *in vitro* menggunakan metode *agar diffusion* dengan bahan uji kombinasi ERK dan ampisilin pada medium MHA (*Mueller Hinton Agar*) yang telah ditanam *E. coli* kemudian diameter zona inhibisi yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong manual dengan ketelitian 0,01 mm. Produk ERK yang digunakan dalam bentuk kapsul yang berisi serbuk terstandarisasi dari salah satu perusahaan herbal di Indonesia, sedangkan stok bakteri *E. coli* didapatkan dari koleksi Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, kemudian dilakukan identifikasi mikroba uji secara mikroskopis, makroskopis dan biokimia menggunakan *RapID ONE system*. Uji efek antimikroba dan uji efek sinergis dilakukan secara triplo.

Ekstrak yang digunakan serbuk ERK dengan komposisi 500 mg, setara 100 mg kurkuminoid terstandarisasi atau 40 g kunyit segar per kapsul. Perhitungan konsentrasi larutan ERK sudah termasuk volume total pelarut media MHA-ERK yang dibuat secara triplo. Serbuk ERK dicampur dengan 2,3 ml dimetil sulfoksida (DMSO) per 10 mg ERK dan disentrifugasi dengan vortex hingga homogen. Setelah itu larutan dimasukkan kedalam botol masing-masing untuk setiap konsentrasi yang dicampurkan dengan MHA cair untuk membentuk MHA-ERK 165 µg/, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml dan dibuat secara triplo. Sedangkan pembuatan cakram ERK 165 µg/, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml dibuat

dengan merendam cakram steril dalam larutan ERK masing-masing konsentrasi.<sup>12</sup>

Suspensi *E. coli* dibuat dari biakan agar *MacConkey* yang telah diinkubasi selama 24 jam. Suspensi diambil dari koloni yang terpisah dengan morfologi yang sama. Kekeruhan suspensi untuk mencapai kerapatan yang setara dengan 0,5 standar McFarland.

Uji efek antimikroba dilakukan menggunakan metode *disc diffusion Kirby Bauer* pada media MHA, cakram ERK 165 µg/, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml diletakkan pada permukaan MHA yang telah diinokulasi *E. coli* dengan metode *spread plate*, kemudian diinkubasi dalam suhu 37°C selama 24 jam. Diameter zona inhibisi yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong dengan ketelitian 0,01 mm.

Uji efek sinergis dilakukan menggunakan metode *agar diffusion* menggunakan MHA yang dicampur dengan ERK konsentrasi 165 µg/, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml. Kemudian di inokulasi dengan *E. coli* menggunakan metode *spread plate* setelah itu diletakkan cakram ampisilin 10µg pada permukaan agar. MHA-ERK diinkubasi dalam suhu 37°C selama 24 jam. Diameter zona inhibisi yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong dengan ketelitian 0,01 mm dan persentase peningkatannya dihitung menggunakan rumus  $(b^2 - a^2) / a^2 \times 100$ . Dengan a adalah zona inhibisi ampisilin dan b zona inhibisi kombinasi ERK dan ampisilin. Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel dan dilakukan analisis secara deskriptif.

## Hasil

Dari uji efek antimikroba dan efek sinergis kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan ampisilin metode *agar diffusion* didapatkan data seperti pada Tabel 1 sebagai berikut:

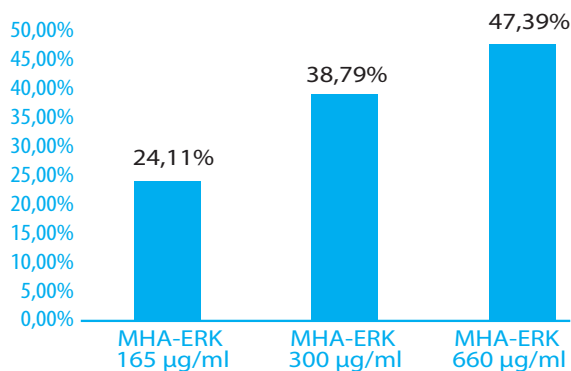
**Tabel 1. Hasil Uji Efek Antimikroba dan Efek Sinergis Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit dan Ampisilin terhadap *Escherichia coli* dan Kontrol**

Media Uji	Rata-Rata Zona Inhibisi (mm)
Ampisilin (Kontrol Positif)	19,20 ± 0,85
DMSO (Kontrol Medium)	Tidak ada zona inhibisi
Akuades (Kontrol Negatif)	Tidak ada zona inhibisi
ERK 165 µg/ml	Tidak ada zona inhibisi
ERK 330 µg/ml	Tidak ada zona inhibisi
ERK 660 µg/ml	Tidak ada zona inhibisi
MHA-ERK 165 µg/ml	21,39 ± 0,55
MHA-ERK 330 µg/ml	22,62 ± 0,31
MHA-ERK 660 µg/ml	23,31 ± 1,28

**Keterangan:** DMSO: dimetil sulfoksida

Berdasarkan data yang didapatkan pada penelitian menunjukkan bahwa ERK (*Curcuma domestica Val.*) 165 µg/ml, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml tidak didapatkan zona inhibisi terhadap *E. coli*.

Pada penelitian efek sinergis menggunakan kombinasi ERK dan ampisilin didapatkan zona inhibisi lebih besar dibanding kontrol ampisilin, seperti terlihat pada tabel 1. Persentasi peningkatan zona inhibisi kombinasi ERK dan ampisilin dapat dilihat pada Gambar 1 dengan hasil peningkatan MHA-ERK 165 µg/ml sebesar 24,11%, MHA-ERK 330 µg/ml sebesar 38,79%, dan MHA-ERK 660 µg/ml sebesar 47,39%.



**Gambar 1.** Persentasi Peningkatan Sensitivitas Ampisilin Pada Kombinasi ERK dan Ampisilin terhadap *E. coli*

## Diskusi

Pada penelitian didapatkan hasil bahwa ERK (*Curcuma domestica Val.*) 165 µg/ml, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml tidak memiliki efek antimikroba terhadap *E. coli*. Hasil yang didapat pada penelitian ini dapat disebabkan karena faktor konsentrasi ERK 165µg/ml, 330µg/ml dan 660 µg/ml yang digunakan dalam penelitian terlalu kecil sehingga tidak cukup untuk menghambat pertumbuhan *E. coli* bila menggunakan metode *disc diffusion* dan juga dapat disebabkan karena diversifikasi atau sampel ekstrak rimpang kunyit yang digunakan berbeda dengan penelitian sebelumnya sehingga kandungan kimianya pun ikut berbeda menyebabkan zona inhibisi yang didapatkan ikut berbeda.<sup>20,21</sup> Hasil ini sejalan dengan penelitian Kumara *et al.*<sup>21</sup> tahun 2019 yang menggunakan metode *disc diffusion*, ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa Linn.*) dengan konsentrasi 10%, 20%, 30%, dan 40% tidak didapatkan zona inhibisi terhadap *Streptococcus mutans*, kontrol positif vankomisin sebesar 23,8 mm. Penelitian Al-Daihan *et al.*<sup>13</sup> menggunakan metode *disc diffusion*, ERK (*Curcuma longa Linn.*) 40mg/disc didapatkan zona inhibisi ekstrak metanol terhadap *E. coli* sebesar 12 ± 0,65 mm dan etanol sebesar 11 ± 0,55 mm dengan kontrol positif kanamisin 30µg/disc sebesar 20 ± 0,33 mm. Penelitian Hosea (2018) menggunakan metode *well diffusion* dengan konsentrasi ERK (*Curcuma longa Linn.*) 0,2g/ml didapatkan zona inhibisi ekstrak etanol terhadap *E. coli* sebesar 25,33 mm dan ekstrak akuades sebesar 21,33 mm dengan kontrol positif tetrasiklin 0,5g/ml sebesar 29,67 mm.<sup>14</sup> Penelitian Rini *et al.*<sup>20</sup> di tahun 2018 menggunakan metode *disc diffusion Kirby Bauer* ekstrak etanol kunyit kering (*Curcuma longa*) konsentrasi 15% didapatkan zona inhibisi terhadap *E. coli* sebesar 0,63 mm dan konsentrasi 100% sebesar 1,13 mm. Hasil Penelitian, Al-

Daihan *et al.*<sup>13</sup>, Hosea *et al.*<sup>14</sup> dan Rini *et al.*<sup>20</sup> menunjukkan bahwa ERK memiliki efek antimikroba terhadap *E. coli* tetapi tidak sebaik kontrol positif. ERK memiliki efek antimikroba yang lebih rendah dibanding kontrol positif terhadap *E. coli* dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti, faktor metode uji efek antimikroba, metode ekstraksi bahan uji, konsentrasi ekstrak, diversifikasi tanaman kunyit (perbedaan kandungan kunyit yang dapat dipengaruhi oleh lokasi tanaman, umur rimpang, proses pengeringan yang dapat mempengaruhi kualitas dan kuantitas kandungan kimia rimpang).<sup>20,21</sup>

Kombinasi ERK (*Curcuma domestica Val.*) dan ampisilin memiliki efek sinergis terhadap *E. coli*, hal ini sejalan dengan penelitian Azucena *et al.*<sup>12</sup> yang meneliti kombinasi kurkumin 110, 220, 330 µg/ml dan ampisilin terhadap *E. coli*. Dari penelitian tersebut diketahui bahwa kombinasi kurkumin murni 330 µg/ml dengan ampisilin dapat meningkatkan sensitivitas ampisilin 10 µg terhadap *E. coli* sebesar 56,2% dengan zona inhibisi sebesar  $11 \pm 1.0$  mm.<sup>12</sup> Efek sinergis dapat terjadi karena ERK mengandung senyawa aktif seperti kurkumin, flavonoid, alkaloid, tannin, dan minyak atsiri yang berperan sebagai *antibiotic resistance breaker* (ARB) dengan mencegah atau mengatasi mekanisme resistensi *E. coli* sehingga ampisilin dapat bekerja secara efektif. Kurkumin merupakan senyawa fenolik yang berperan paling aktif sebagai agen antimikroba dengan mekanisme kerja merusak integritas dinding sel dan membran sel pada bakteri baik Gram positif (*S. aureus*) maupun Gram negatif (*E. coli*) hal ini disebabkan karena molekul kurkumin bersifat *amphipathic* dan *lipophilic* sehingga memungkinkan kurkumin masuk ke dalam lapisan membran luar lapis ganda (lipopolisakarida dan fosfolipid) kemudian berikatan dengan peptidoglikan menyebabkan peningkatan permeabilitas

membran dan menyebabkan lisis pada sel bakteri sehingga ampisilin dapat mudah untuk masuk dan mencapai target PBP pada dinding sel *E. coli*, kurkumin juga diduga dapat menghambat modifikasi struktur target PBP pada *E. coli* seperti peranya dalam menghambat modifikasi PBP pada *S. aureus*, sehingga afinitas ampisilin terhadap PBP meningkat dan akhirnya meningkatkan efektifitas kerja ampisilin terhadap *E. coli*.<sup>22-28</sup> Disisi lain senyawa flavonoid diduga dapat meningkatkan akses ampisilin dengan meningkatkan permeabilitas sel dengan cara merusak integritas dan menghambat sintesis dinding sel dan membran menyebabkan ampisilin mudah masuk kedalam sel *E. coli*. Flavonoid juga dapat menghambat pembentukan protein.<sup>29-35</sup> Senyawa alkaloid juga diduga dapat meningkatkan akses ampisilin dengan meningkatkan permeabilitas membran, dan menghambat kerja enzim *E. coli*.<sup>28,31,35</sup> Senyawa alkaloid diduga dapat merusak integritas dinding sel *E. coli*, meningkatkan permeabilitas membran, dan kebocoran intrasel serta dapat mendenaturasi protein.<sup>28,31,35</sup> Senyawa tannin diduga dapat meningkatkan akses ampisilin dengan cara merusak integritas dinding sel dan membran menyebabkan peningkatan permeabilitas sel terhadap ampisilin, serta menghambat fungsi kerja enzim (termasuk enzim ekstraseluler mikroba).<sup>31,36,38</sup> Selain itu kandungan minyak atsiri juga dapat meningkatkan akses ampisilin dengan cara meningkatkan permeabilitas membran *E. coli*.<sup>17,38</sup> Efek dari flavonoid dalam menghambat pembentukan protein, efek alkaloid dalam mendenaturasi protein dan menghambat pembentukan enzim, serta efek tannin dalam menghambat fungsi kerja enzim (termasuk enzim ekstraseluler mikroba) diduga berpengaruh terhadap tidak efektifnya peran enzim beta-laktamase *E. coli* untuk mendegradasi ampisilin.<sup>31,34-38</sup> Akhirnya dari kesemua itu didapatkan bahwa kombinasi ekstrak rimpang kunyit

dan ampicilin memiliki efek sinergis untuk meningkatkan sensitivitas ampicilin terhadap *E. coli*.<sup>9,22,24,25,37-38</sup>

## Kesimpulan

Ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) 165 µg/ml, 330 µg/ml, dan 660 µg/ml tidak memiliki efek antimikroba terhadap *Escherichia coli* secara in vitro.

Kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan ampicilin memiliki efek sinergis terhadap *Escherichia coli* secara in vitro. Kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) 165µg/ml dan ampicilin memiliki zona inhibisi yang lebih besar dibanding ampicilin.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO): Diarrhoeal Disease. Diunduh dari <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> 3 September 2020.
2. Centre for Disease Control and Prevention. Diarrhea: Common Illness, Global Killer. Centers Dis Control Prev. 2012;1-4.
3. Riskesdas K. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). J Phys A Math Theor. 2018;44(8):1-200.
4. Susanti WE, Sunarsih E. Determinan kajadian diare pada anak balita di indonesia (analisis lanjut data sdki 2012) Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat Angka kematian bayi dan anak ting. 2016;7:64-72.
5. Caulfield LE, de Onis M, Blössner M, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. Am J Clin Nutr. 2004;80(1):193-8.
6. Guarino A, Bruzzese E, Giannattasio A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. F1000Research. 2018;7:1-10.
7. Doe WF, Barr GD. Acute diarrhoea in adults. Aust Fam Physician. 1981;10(6):438-46.
8. Kaushik D, Mohan M, Borade DM, Swami OC. Ampicillin: Rise fall & resurgence. J Clin Diagnostic Res. 2014;8(5):10-2.
9. Diniz-Santos DR, Silva LR, Silva N. Antibiotics for the empirical treatment of acute infectious diarrhea in children. Brazilian J Infect Dis. 2006;10(3):217-27.
10. Thakre R, Eqbal S, Dwivedi A, Jain S. A new method for the development of *Escherichia coli* resisitant against antibiotic ampicillin. 2018. diunduh dari [https://businessdocbox.com/Biotech\\_and\\_Biomedical/90637908-A-new-method-for-the-development-of-escherichia-coli-resisitant-against-antibiotic-ampicillin.html](https://businessdocbox.com/Biotech_and_Biomedical/90637908-A-new-method-for-the-development-of-escherichia-coli-resisitant-against-antibiotic-ampicillin.html) 4 September 2020.
11. Jurnal YD, Sayoet Y, Aslinar A. Pola resistensi kuman penyebab diare terhadap antibiotika. Maj Kedokt. 2008;33.
12. Azucena RCI, Roberto CLJ, Martin ZR, Rafael CZ, Leonardo HH, Gabriela TP, et al. Drug susceptibility testing and synergistic antibacterial activity of curcumin with antibiotics against enterotoxigenic *Escherichia coli*. Antibiotics. 2019;8(2).
13. Al-Daihan S, Al-Faham M, Al-shawi N, Almayman R, Brnawi A, zargar S, et al. Antibacterial activity and phytochemical screening of some medicinal plants commonly used in Saudi Arabia against selected pathogenic microorganisms. J King Saud Univ - Sci. 2013;25(2):115-20.
14. Hosea ZY, Kator L, Rhoda EH. Phytochemical properties and antimicrobial activities of aqueous extract of *Curcuma longa* (turmeric) rhizome extract. Asian J Res Crop Sci. 2018;2(1):1-8.
15. Cobra LS, Amini HW, Putri AE. Skirining fitokimia ekstrak sokhletasi rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dengan pelarut etanol 96 %. J Ilm Kesehatan Karya Putra Bangsa. 2019;1(1):12-7.
16. Oghenejobo M. Antibacterial evaluation, phytochemical screening and ascorbic acid assay of turmeric (*Curcuma longa*). MOJ Bioequivalence Bioavailab. 2017;4(2):232-9.
17. Abdullatif. Daya hambat ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* secara in vitro. Semarang: Program Studi D IV Analisis Kesehatan Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang. 2016. Skripsi
18. Ramadhani P. Hambat ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* V.) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro. 2017;6(3):590-5.
19. Laishram S, Pragasam A, Bakthavatchalam Y, Veeraraghavan B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. Indian J Med Microbiol. 2017;35(4):445-68.
20. Rini CS, Rohmah J, Widyaningrum LY. Efektivitas Kunyit (*Curcuma longa* Linn) terhadap *Esherichia coli* dan *Bacillus subtilis*. Medicra J Med Lab Sci. 2018;1(1):1.

21. Kumara INC, Sri Pradnyani IGA, Sidiarta IGAFN. Uji efektivitas ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) terhadap daya hambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*. Intisari Sains Medis. 2019;10(3):462–7.
22. Tyagi P, Singh M, Kumari H, Kumari A, Mukhopadhyay K. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. PLoS One. 2015;10(3):1–15.
23. Teow SY, Liew K, Ali SA, Khoo ASB, Peh SC. Antibacterial action of curcumin against *Staphylococcus aureus*: A Brief Review. J Trop Med. 2016;2016(November).
24. Ardhanay SD, Puspitasari Y, Meydawati Y, Novaryatiin S. Efektivitas antibakteri senyawa kurkumin terhadap foodborne bacteria: Tinjauan *Curcuma longa* untuk mengatasi resistensi antibiotik. J Sains Kesehat. 2019; 2(2): 122–8.
25. Kai K, Bi W, Bo Y, Ye Y, Zhang D. Curcumin-A Review of Its Antibacterial Effect. Biomed J Sci Tech Rec. 2020;19585–7.
26. Halim SW, Wihanto L, Sutandhio S. Antibacterial effect of *Curcuma domestica* ethanolic extract on group a *Streptococcus β hemolyticus*. J Widya Medica Junior. 2019;1(3).159–64.
27. Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. Biomed Res Int. 2014;2014.
28. Butarbutar R: Uji Aktivitas antibakteri ekstrak etanol buah attarasa (*Litsea cubeba* (Lour.) Pers.) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Eschericia coli*. Medan: Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi dan Kesehatan Umum Institut Kesehatan Helvetia Medan. 2019. Skripsi
29. Sastika AR, Mulyani S. Ekstrak metanol dan etanol daun sidaguri (*Sida rhombifolia* l.) menghambat pertumbuhan bakteri *Klebsiella pneumonia* tetapi tidak terhadap *Staphylococcus aureus*. Proceeding Biology Education Conference. 2012;9(6).560–3.
30. Othman L, Sleiman A, Abdel-massih RM. Antimicrobial activity of polyphenols and alkaloids in Middle Eastern plants. 2019; May 15;10:911.
31. Cushnie TPT, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. Int J Antimicrob Agents. 2011;38(2):99–107.
32. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. Farmakognosis dan Fitoterapi. Ahli bahasa: Syarief WR *et al*; Ed Edisi Bhs Indonesia: Hadinata AH. Farmakognosi Dan Fitoterapi.:2010 Jakarta: EGC. 2009
33. Sundari D dan Winarmo MW. Informasi tumbuhan obat sebagai anti jamur. 2021. Cermin Dunia Kedokt, 130. 28-30
34. Cushnie TPT, Cushnie B, Lamb AJ. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(5):377–86.
35. Stefanović OD. Synergistic Activity of Antibiotics and Bioactive Plant Extracts: A Study Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria [Internet]. in Kırmusaoğlu S. Bacterial Pathogenesis and Antibacterial Control. InTech. 2018; <https://www.intechopen.com/chapters/57789>
36. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. Phytochemistry. 1991;30(12):3875–83.
37. LIPI. Berita Biologi. Vol. 9, Jurnal Ilmiah Nasional. Pusat Penelitian Biologi - LIPI; 2008. 1–8 p.
38. Zeng X, Lin J. Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. Front Microbiol. 2013; 22;4:128.