

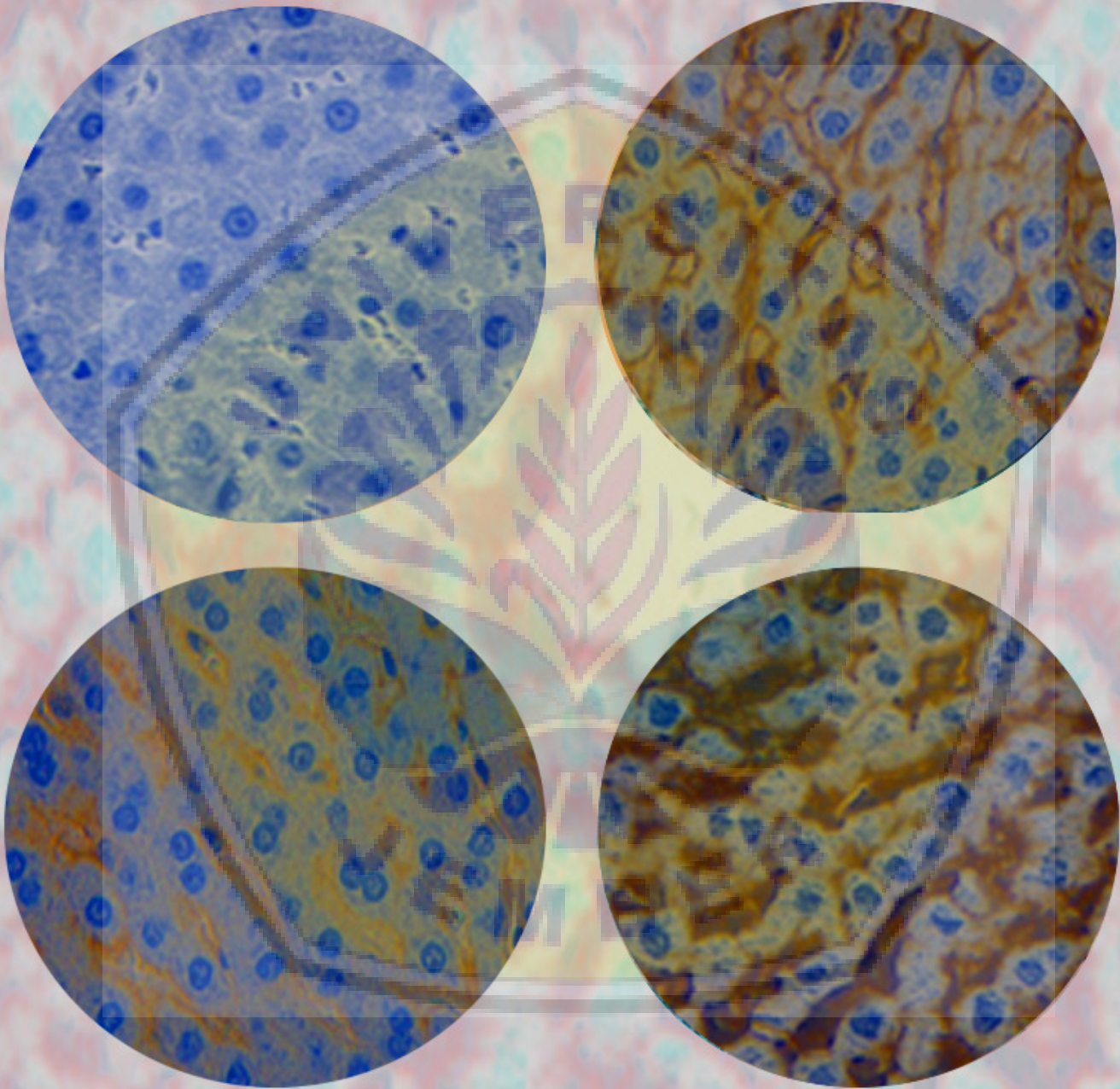


Digital Repository Universitas Jember

Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity

Volume 3, Issue 1, July 2019

ISSN 2657-1404



EDITORIAL TEAM

EDITOR IN CHIEF

Febriana Dwi Wahyuni, Universitas Esa Unggul, Indonesia

MANAGING EDITOR

Titta Novianti, Universitas Esa Unggul, Indonesia

EDITORIAL STAFF

Seprianto Seprianto, Universitas Esa Unggul, Indonesia

Syubbanul Wathon, Universitas Jember, Indonesia

Retno Tri Astuti, Universitas Brawijaya, Indonesia

SECTION EDITOR

Hidayah Murtiyaningsih, Universitas Muhammadiyah Jember, Indonesia

Adri Nora, Universitas Esa Unggul, Indonesia

Ariyo Prabowo, Universitas Esa Unggul, Indonesia

Violita V, Universitas Negeri Padang, Indonesia

Tazkia Safitri, Universitas Esa Unggul, Indonesia

Anjas Wilapangga, Universitas Esa Unggul, Indonesia

Novera Herdiani, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Indonesia

Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity

ISSN 2581-0014

published by:

Lembaga Penerbitan Universitas Esa Unggul

Jalan Arjuna Utara No. 9, Kebon Jeruk, Jakarta Barat

A Novel Antibacterial Agent of *Myrmeleon formicarius* Extract for Diabetic Ulcer Infection

Erlia Narulita^{1,2*}, Mochammad Iqbal¹, Gogo Surakhman¹

¹Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Jember, Jember, Indonesia

²Center for Development of Advanced Science and Technology, Universitas Jember, Indonesia

*Corresponding author: erlia.fkip@unej.ac.id

Abstract

Diabetic ulcer is a complication of diabetes mellitus, which is a superficial infection caused by bacteria, and it is difficult to cure. Treatment of diabetic ulcers with antibiotics shows some bacterial resistance, thus requiring safe alternative treatments. This study aimed to determine the effect of *Myrmeleon formicarius* extract on the growth of bacteria that cause diabetes ulcer infection and the difference in its effect with several antibiotics tested using the diffusion well method. The research type was an experimental laboratory conducted using nine treatments of antibiotics (ciprofloxacin, amoxicillin, and cefotaxime) and *M. formicarius* extracts with three replications, respectively. Bacteria used were *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Data collected by measuring the diameter of the inhibitory zone on bacterial growth and reducing the diameter of the wells on the bacterial growth medium. The results of inhibition zone observations on bacterial growth were analyzed using analysis of variance (ANOVA). The results showed that *M. formicarius* extract significantly influenced the growth of *S. aureus* and *P. aeruginosa* with a significance value of 0.00 ($p < 0.05$) for both of them. *M. formicarius* extract of 30% could inhibit *S. aureus* and *P. aeruginosa* of (11.00 ± 1.00) mm and $2,67 \pm 0,57$ mm, respectively. Meanwhile, the result of sensitivity test of bacteria to three types of antibiotics revealed that *S. aureus* was sensitive to ciprofloxacin and resistant to amoxicillin and cefotaxime, whereas the *P. aeruginosa* was resistant to those antibiotics tested. In summarize, the extract of *M. formicarius* significantly reduces the growth of bacteria that cause diabetes ulcer infections.

Keywords : *Myrmeleon formicarius*, antibiotics, inhibitory zones, diabetes ulcer.

Abstrak

Ulkus diabetes merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus yang berupa infeksi superficial akibat bakteri dan sulit untuk disembuhkan. Penanganan ulkus diabetes dengan antibiotik mulai menunjukkan adanya resistensi bakteri, sehingga memerlukan alternatif pengobatan yang aman. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Myrmeleon formicarius* terhadap pertumbuhan bakteri penyebab infeksi ulkus diabetes dan perbedaan pengaruhnya dengan beberapa antibiotik yang diujikan dengan menggunakan metode difusi sumuran. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris yang dilakukan dengan menggunakan 9 perlakuan dengan masing-masing terdapat 3 kali pengulangan. Bakteri yang diujikan yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Dalam penelitian ini, hasil pengamatan diketahui dengan pengukuran diameter zona hambat terhadap pertumbuhan bakteri dan dikurangi diameter sumuran pada medium pertumbuhan bakteri. Hasil pengamatan zona hambat terhadap pertumbuhan bakteri ini dianalisis menggunakan analisis of varian (ANOVA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *M. formicarius* berpengaruh secara signifikan terhadap pertumbuhan bakteri

S. aureus dan *P. aeruginosa* dengan nilai signifikansi masing-masing sebesar 0,00 ($p < 0,05$). Ekstrak *M. formicarius* pada konsentrasi 30% mampu menghambat pertumbuhan *S. aureus* dan *P. aeruginosa* sebesar $(11,00 \pm 1,00)$ mm dan $2,67 \pm 0,57$ mm. Hasil uji sensitivitas bakteri coba terhadap tiga jenis antibiotik menunjukkan bahwa *S. aureus* sensitif terhadap *ciprofloxacin* dan resisten terhadap *amoxicillin* dan *cefotaxime*, sedangkan *P. aeruginosa* resisten terhadap ketiga antibiotik tersebut. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak *M. formicarius* berpengaruh secara signifikan menghambat pertumbuhan bakteri penyebab infeksi ulkus diabetes.

Kata Kunci : *Myrmeleon formicarius*, antibiotik, zona hambat, ulkus diabetes.

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai oleh hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa dalam darah serta gangguan-gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang berkaitan dengan defisiensi absolut atau relatif aktivitas dan sekresi insulin disebabkan oleh kerusakan pankreas, resistensi insulin ataupun keduanya [1,2]. Diabetes melitus yang tidak memperoleh penanganan dengan baik dapat menimbulkan berbagai komplikasi, salah satunya yaitu ulkus diabetes. Ulkus diabetes ialah luka terbuka pada lapisan kulit sampai ke dalam dermis. Hal tersebut disebabkan oleh kadar glukosa darah yang tinggi merupakan lingkungan yang ideal bagi perkembangan bakteri karena mengandung unsur nutrisi yang diperlukan bakteri [3].

Bakteri patogen penyebab ulkus diabetes adalah percampuran bakteri aerob dan anaerob. Bakteri gram positif aerob patogen yang umum menyebabkan infeksi adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Streptococcus* sp., sedangkan bakteri Gram negatif adalah *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella* sp.. Berdasarkan penelitian Apridamayanti *et al.* [4], menyebutkan bahwa bakteri dengan presentase tertinggi yang ditemukan pada kasus infeksi ulkus diabetes adalah *Pseudomonas aeruginosa*, dan dari hasil penelitian Agistia *et al.* [5], menunjukkan bahwa bakteri *Staphylococcus aureus* paling banyak

ditemukan pada pus pasien penderita infeksi ulkus diabetes.

Pengobatan ulkus diabetes yang dilakukan selama ini adalah dengan menggunakan antibiotik. Pemilihan antibiotik pada infeksi ulkus diabetes harus berdasarkan pada hasil kultur bakteri yang dilanjutkan dengan tes resistensi bakteri terhadap antibiotik. Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat disebabkan oleh konsumsi atau penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang relatif lama dan berlangsung secara terus menerus sehingga memungkinkan bakteri tersebut dapat membentuk suatu mekanisme pertahanan diri apabila nantinya diserang oleh antibiotik yang sama [6]. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang telah banyak resisten terhadap beberapa antibiotik antara lain golongan β laktamase, metisilin, nafsilin, oksasilin dan vankomisin. Resistensi bakteri merupakan tantangan tersendiri terkait dengan morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi. Pola resistensi bakteri negatif sulit diobati oleh antibiotik konvensional. Saat ini kurangnya terapi antibiotik yang efektif, dan hanya sedikit penggunaan antibiotik baru yang resisten terhadap betalaktamase, yang mana pada kasus tertentu memerlukan pengembangan pilihan pengobatan baru dan terapi antimikroba alternatif [5]. Salah satu yang dapat menjadi terapi antimikroba alternative adalah undur-undur (*Myrmeleon formicarius*).

M. formicarius merupakan hewan yang termasuk dalam insekta ordo Myrmeleontidae. Senyawa yang terkandung di dalam undur-undur

memiliki kegunaan sebagai agen bioaktif. Larva *M. formicarius* mengandung senyawa *nerol* yang dapat berfungsi sebagai agen antibakteri [7]. *Myrmeleon formicarius* juga memiliki kandungan senyawa *sulfonylurea* beserta turunannya yang berpotensi sebagai antibakteri, antioksidan dan antihiperlipidemik [8]. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak undur-undur (*M. formicarius*) terhadap pertumbuhan bakteri penyebab infeksi ulkus diabetes yaitu bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan perbandingannya dengan antibiotik *cefotaxime*, *amoxicillin*, dan *ciprofloxacin*.

Metode Penelitian

Ekstraksi *Myrmeleon formicarius* dan Perbanyakkan Bakteri Uji

Pembuatan ekstrak undur-undur (*M. formicarius*) dilakukan dengan menggunakan metode maserasi [8]. *M. formicarius* ditimbang seberat 19 gram dan dikeringbekukan dengan *freezedryer* selama 72 jam. Selanjutnya *M. formicarius* dihaluskan dan diletakkan dalam wadah, diberi larutan etanol 70% dengan perbandingan 1:10 kemudian dibiarkan terendam selama 3 hari. Filtrat dipisahkan menggunakan kertas saring dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu $\leq 50^{\circ}\text{C}$ karena masih mengandung air dan etanol dalam jumlah tinggi. Ekstrak yang didapat diuapkan dengan menggunakan *oven blower* selama 24 jam pada suhu 50°C sampai tidak ada etanol yang tersisa. Selanjutnya ekstrak yang diperoleh disimpan dalam suhu 4°C dan dibuat serial konsentrasi larutan ekstrak. Larutan 30% dibuat dengan melarutkan 0,75 gr ekstrak dalam 2,5 ml akuades. Selanjutnya dibuat larutan 5%, 10%, 15% dan 25% melalui pengenceran larutan 30%.

Peremajaan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*

Sejumlah 52 gram serbuk *Nutrient Agar* (NA) ditimbang dan dilarutkan dalam 1 liter

aquadest, dipanaskan hingga mendidih lalu disterilkan di autoklaf. Peremajaan dilakukan dengan menginokulasikan bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* pada medium yang telah disediakan. Satu ose isolate masing-masing bakteri ditanam pada medium NA di cawan petri dan medium miring (tabung reaksi) dengan metode streak. Biakan bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* diinkubasi pada suhu 37°C dalam inkubator selama 24 jam sehingga didapatkan bakteri *stock*.

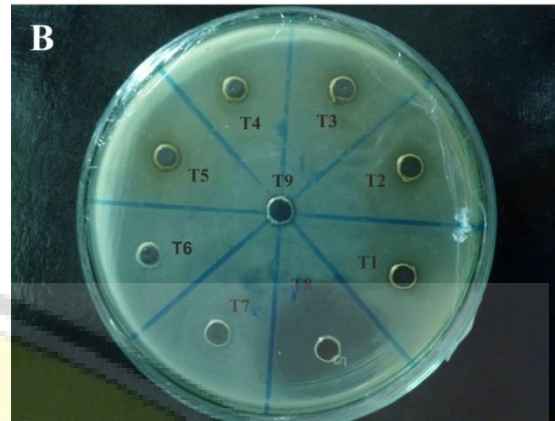
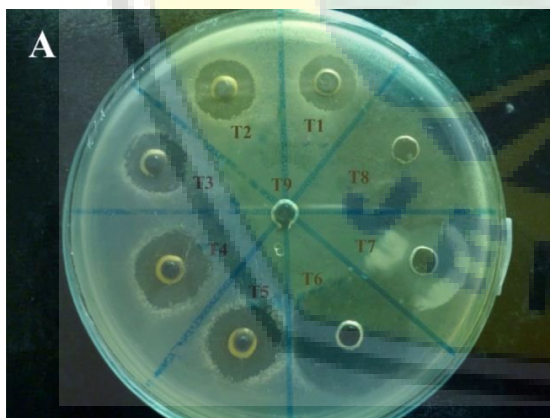
Uji sensitivitas Ekstrak dan Antibiotik

Uji akhir ini dilakukan dengan mengujikan 9 perlakuan dengan 3 kali pengulangan yang terdiri dari T1 sampai T9 yaitu ekstrak *M. formicarius* dengan konsentrasi 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, antibiotik *cefotaxime* 30 ppm, *amoxicillin* 20 ppm, *ciprofloxacin* 5 ppm, dan kontrol negatif berupa larutan aquades steril dengan tween. Dosis masing-masing antibiotik berdasarkan kriteria yang ditentukan oleh *National Committee for Clinical Laboratories and Standart Institute* [2]. Suspensi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* masing-masing disiapkan sebanyak 5 ml dan kekeruhannya disetarakan dengan standar larutan Mc Farland 0,5, kemudian 1 ml suspensi bakteri dituangkan ke dalam cawan petri masing-masing sebanyak 3 cawan. Setelah itu ditambahkan NA sebanyak 15 ml ke dalam masing-masing cawan petri menggunakan gelas ukur dan dihomogenkan dengan cara cawan petri digoyang membentuk angka 8 sebanyak 20 kali putaran, lalu dibiarkan hingga memadat. Setelah medium memadat, dibuat lubang-lubang menggunakan pelubang/sumuran dengan diameter 6 mm sebanyak 9 lubang dengan jarak antar lubang yang sama, lalu ekstrak undur-undur dengan serial konsentrasi 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, *cefotaxime* 30 ppm, *ciprofloxacin* 20 ppm, *amoxicillin* 5 ppm, dan larutan aquades dengan tween dimasukkan ke dalam tiap-tiap lubang sebanyak 20 μl dengan menggunakan mikropipet. Cawan petri yang berisi medium dan suspensi bakteri kemudian diinkubasi di dalam inkubator

bersuhu 37°C selama 24 jam. Setelah masa inkubasi, dengan menggunakan jangka sorong diameter zona hambat yang terbentuk berupa daerah bening di sekeliling lubang diukur sebagai parameter untuk menentukan besarnya aktivitas antibakteri dari ekstrak dan antibiotik yang diuji.

Hasil Penelitian

Pada uji sensitivitas terhadap *Staphylococcus aureus* diperoleh hasil bahwa diameter zona hambat terkecil diperoleh pada pemberian ekstrak undur-undur dengan konsentrasi 10% dengan ukuran $5,67 \pm 0,57$ mm, sedangkan zona hambat terbesar dihasilkan oleh konsentrasi ekstrak 30% dengan ukuran $11 \text{ mm} \pm 1,00$ (Gambar 1A, Tabel 1). Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak undur-undur maka semakin besar daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *S. aureus*, namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Antibiotik yang tidak memiliki pengaruh pada pertumbuhan bakteri *S. aureus* ialah *amoxicillin* 20 ppm, sedangkan antibiotik *ceftaxime* 20 ppm dan *ciprofloxacin* 5 ppm menghasilkan diameter zona hambat masing-masing $12,7 \pm 1,09$ mm dan $23 \pm 3,60$ mm (Gambar 1A, Tabel 1).



Gambar 1. Hasil uji sensitivitas senyawa ekstrak *M. formicarius* dan antibiotik terhadap pertumbuhan bakteri *S. aureus* (A) dan *P. aeruginosa* (B), T1-T9: Perlakuan 1-9.

Hasil yang serupa diperoleh pada uji sensitivitas terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, yaitu semakin besar konsentrasi ekstrak undur-undur yang diberikan menghasilkan diameter zona hambat yang semakin besar secara tidak signifikan (Gambar 1B, Tabel 1). Namun untuk uji sensitivitas bakteri *P. aeruginosa* terhadap antibiotik diperoleh hasil yang berbeda dengan bakteri *S. aureus*. Pada *P. aeruginosa*, antibiotik yang tidak memiliki pengaruh ialah *cefotaxime* 30 ppm dan *amoxicillin* 20 ppm dengan tidak terbentuk zona hambat, sedangkan antibiotik *ciprofloxacin* 5 ppm masih memiliki pengaruh dengan rerata diameter zona hambat sebesar $19 \pm 0,00$ mm. (Gambar 1B, Tabel 1).

Tabel 1. Hasil pengukuran zona hambat ekstrak undur-undur terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*

Perlakuan Konsentrasi	Rerata diameter zona hambat (mm)	
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
T1: 10%	5.67±0.57 ^b	1.00±0.00 ^b
T2: 15%	7.67±0.57 ^b	1.00±0.00 ^b
T3: 20%	8.33±0.57 ^b	1.67±0.57 ^b
T4: 25%	9.00±1.00 ^b	1.67±0.57 ^b
T5: 30%	11.00±1.00 ^b	2.67±0.57 ^b
T6: Cefotaxime 30 ppm	12.67±1.09 ^{bc}	0.00±0.00 ^a
T7: Amoxicillin 20 ppm	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a
T8: Ciprofloxacin 5 ppm	23.00±3.60 ^c	19.00±0.00 ^c
T9: Aquades+tween (K -)	0.00±0.00 ^a	0±0.00 ^a

Nilai signifikansi p<0,05; T1-T5=ekstrak *M.formicarius*; T6-T7=antibiotik.

Pembahasan

Berdasarkan hasil dalam Gambar 1 dan Tabel 1 diketahui bahwa ekstrak undur-undur mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa*. Kemampuan ekstrak undur-undur dalam menghambat pertumbuhan bakteri penyebab ulkus diabetes tersebut, kemungkinan disebabkan kandungan senyawa nerol dan 10-homonerol yang ditemukan pada undur-undur spesies *M. formicarius*. Senyawa nerol ini termasuk ke dalam gugus senyawa hidroksil (-OH) yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri [9]. Mekanisme penghambatan pertumbuhan mikroba oleh komponen senyawa gugus hidroksil dengan cara mendenaturasi protein yaitu melalui interaksi dengan porin (protein transmembran) dan merusak membran sel. Rusaknya struktur porin menyebabkan terjadinya penurunan permeabilitas dinding sel bakteri yang mengakibatkan kekurangan nutrisi sehingga pertumbuhan bakteri terhambat [10]. Undur-undur juga mengandung senyawa sulfonilurea [8, 11], dimana turunan senyawa ini yang berupa tolbutamide memiliki kemampuan untuk aktivitas antibakteri terhadap strain bakteri Gram positif *Bacillus subtilis*, *S. aureus* dan strain bakteri Gram negatif *Escherichia coli* dan *P. aeruginosa*. Senyawa-senyawa turunan sulfonilurea ini masuk

ke dalam kelompok asam amino ester yang menunjukkan potensi aktivitas penghambatan terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif [12].

Aktivitas antibakteri berdasarkan ukuran zona hambat dapat digolongkan menjadi empat yaitu antibakteri yang aktivitasnya lemah (zona < 5mm), sedang (zona hambat antara 5-10 mm), kuat (zona antara 10-20 mm), dan tergolong sangat kuat (zona hambat > 20 mm). Berdasarkan hasil dalam Tabel 1, maka aktivitas antibakteri ekstrak undur-undur terhadap *S. aureus* tergolong dalam kategori sedang, sedangkan terhadap *P. aeruginosa* tergolong lemah. Bakteri gram negatif bersifat kurang sensitif atau bahkan resisten terhadap senyawa antibakteri, berbeda dengan bakteri gram positif yang lebih peka atau sensitif [13]. Perbedaan sensitivitas antibakteri disebabkan oleh perbedaan dinding sel pada kedua bakteri. Dinding sel *S. aureus*, yang merupakan bakteri Gram positif, memiliki struktur penyusun yang relatif sederhana yaitu terdiri dari peptidoglikan dan asam teikoat [14]. Komponen peptidoglikan yang terdiri atas protein dan karbohidrat yang bersifat polar akan lebih mudah untuk ditembus oleh senyawa polar, sesuai prinsip *like dissolved like*, dan menyebabkan rusaknya dinding sel bakteri. Struktur bakteri Gram negatif lebih banyak mengandung lipid,

sedikit peptidoglikan, dan membran berupa lipid bilayer. Membran luar terdiri dari fosfolipid dan lipopolisakarida yang menyebabkan senyawa antibakteri lebih sulit untuk masuk ke dalam sel sehingga aktivitas antibakterinya lebih lemah dibandingkan pada bakteri Gram positif [15].

Kesimpulan

Pemberian ekstrak undur-undur (*M. formicarius*) memiliki pengaruh secara signifikan terhadap pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa*. Hasil penelitian ini merupakan penemuan agen antibakteri baru yang berpotensi menggantikan antibiotik dan mengatasi resistensi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* terhadap beberapa antibiotik. Perlu dilakukan isolasi senyawa murni antibakteri dari ekstrak *M. formicarius* dan uji lanjut sifat antibakteri.

Ucapan terima kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Ir. Endang Soesetyaningsih selaku laboran di Laboratorium Mikrobiologi FMIPA Universitas Jember yang membantu penyediaan bahan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization. *Pencegahan Diabetes Melitus*. Jakarta: Hipokrates. Alih Bahasa: Arisman. 1999.
- [2] Nur, A., dan Nelly, M. Gambaran Bakteri Ulkus Diabetikum di Rumah Sakit Zainal Abidin dan Meuraxa Tahun 2015. *Bulletin Penelitian Kesehatan*. 2016; 44(3): 187-196.
- [3] Ningsih, N.K.S.S., dan Tri, S. Perbandingan Efektivitas Antibiotik (*Ciprofloxacin*, *Cefotaxime*, *Ampicilin*, *Ceftadizime* dan *Meropenem*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* penyebab Ulkus Diabetik dengan Menggunakan Metode Kierby-Bauer. *Medika Tadulako, Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 2016;3(2): 1-11.
- [4] Apridamayanti, P., Anggun, M.J., Rafika, S. Sensitivitas Bakteri *Staphylococcus aureus* Terhadap Antibiotik Terapi Ulkus Diabetikum Derajat III dan IV Wagner. *Seminar Nasional Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi 2017*.
- [5] Agistia, N., Husni, M., dan Hansen, N. Efektivitas Antibiotik pada Pasien Ulkus Kaki Diabetik. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2017;4(2): 43-48.
- [6] Sulistianingsih., Dirk Y.P.R., Lucky V.W. Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri yang Diisolasi dari Ulkus Diabetika di RSUD Abepura, Kota Jayapura. *Jurnal Biologi Papua*. 2014;6(2): 53-59.
- [7] Sharma, Narayan. A Review on Chemical Components and Therapeutic Uses of Ant Lion (*Myrmelon* Sp). *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2018;2(6):80-82
- [8] Prihatin, Jekti, Erlia, N., Lailatul, M., Alief, K., Dwi, W., dan Slamet, H. Antihyperglycaemic and Tissue-Repair Effects of *Myrmeleon Formicarius* Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2019;14(2): 149-155
- [9] Nakatani T, Nishimura E, Noda N. Two isoindoline alkaloids from crude drug, the antlion (the larvae of myrmeleontidae species). *The Japanese society of Pharmacognosy and spreinger-verleg*. 2006;60: 261-263.
- [10] Ali, S., Maswati, B., dan Sappewali. Pengujian Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Jahe (*Zingiber officinale Roscoe*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal Al-Kimia*. 2013;18-21
- [11] Narulita, E. Uji Efektifitas Undur-Undur Darat terhadap Penurunan Gula Darah Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Sains dan Teknologi*. 2008;7(1):6-11.
- [12] Ramudu, D.B.J., et al. Sulfonylurea Derivates of Tolbutamide Analogues:

- Synthesis and Evaluation of Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Indian Journal of Chemistry*. 2018; 57B: 127-135.
- [13] Nugraha, A.S. Antibacterial and Anticancer Activities of Nine Lichens of Indonesian Java Island. *Taylor and Francis Group*. 2019;9(1): 39-46
- [14] Wuryanti., Mulyani, NS., Asy'ari., dan Sarjono, P.R. Uji Ekstrak Bawang Bombay sebagai Anti Bakteri Gram Positif *Staphylococcus aureus* dengan Metode Difusi Cakram. *Jurnal Bioma*. 2010; 12 (2): 69-73
- [15] Dewi, A. K. Isolasi, Identifikasi dan Uji Sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap *Amoxicillin* dari Sampel Susu Kambing Peranakan Ettawa (PE) Penderita Mastitis Di Wilayah Girimulyo, Kulonprogo, Yogyakarta. *Jurnal Sain Veteriner*.2013;3(2) : 138-150



