

Potensi Ekstrak Buah Delima Merah (*Punica granatum Linn*) terhadap Penurunan Jumlah Koloni *Streptococcus mutans* (*The Potential of Red Pomegranate Fruit Extract (Punica granatum Linn) on the Reduction Number of Streptococcus mutans colony*)

Kholisa¹, Purwanto², Sri Hernawati³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

²Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

³Bagian Oral Medicine Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Jalan Kalimantan No. 37, Kampus Tegal Boto, Jember, Jawa Timur 68121

[e-mail kholisa08@yahoo.co.id](mailto:kholisa08@yahoo.co.id)

Abstract

Background: *Streptococcus mutans* is a bacteria that initiates the formation of plaque on the tooth surface. *S. mutans* works by fermenting carbohydrates to produce an acidic atmosphere, so the plaque pH becomes low, this condition can lead to demineralization of enamel and dentin commonly called caries. One of alternative treatment to reduce the population of *S. mutans* by using herbal plants, namely red pomegranate. Red pomegranate contains flavonoids, tannins, and alkaloids as antibacterial. **Objective:** This study aimed to determine the inhibition of red pomegranate extract on growth of *S. mutans*. **Materials and Methods:** The method used is by counting the number of *S. mutans* using a colony counter. This method with 4 samples in each study group. The study group consists of 4 treatment groups (25%, 50%, 75% and 100% red pomegranate extract), positive control group (chlorhexidine), and negative control group (sterile aquades). Data were analyzed using Kruskal-Wallis Test and Mann-Whitney test. **Results and Conclusions:** red pomegranate extract has the ability to inhibit the growth of *S. mutans*. The concentration of red pomegranate extract that has the greatest inhibitory effect on *S. mutans* growth is 100%.

Keyword: Antibacterial, *Streptococcus mutans*, caries, red pomegranate fruit extract

Abstrak

Latar Belakang: *Streptococcus mutans* merupakan bakteri yang memulai terjadinya pembentukan plak pada permukaan gigi. *S. mutans* bekerja dengan cara memfermentasikan karbohidrat untuk menghasilkan suasana asam, sehingga pH plak menjadi rendah, keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya demineralisasi email dan dentin yang biasa disebut dengan karies. Salah satu pengobatan alternatif untuk mengurangi populasi *S. mutans* dengan menggunakan tanaman herbal, yaitu buah delima merah. Buah delima merah mengandung flavanoid, tannin, dan *alkaloid* yang diduga sebagai antibakteri. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui daya hambat ekstrak buah Delima merah terhadap pertumbuhan *S. mutans*. **Metode Penelitian:** Metode dengan penghitungan jumlah koloni *S. mutans* menggunakan alat *colony counter*. Metode ini dengan menggunakan 4 sampel pada setiap kelompok penelitian. Kelompok penelitian terdiri dari 4 kelompok perlakuan (ekstrak buah delima merah konsentrasi 25%, 50%, 75% dan 100%), kelompok kontrol positif (klorheksidin), dan kelompok kontrol negatif (aquades steril). Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Mann-Whitney*. **Hasil dan Simpulan:** Ekstrak buah Delima merah memiliki kemampuan. Konsetrasi ekstrak buah delima merah yang memiliki daya hambat terbesar terhadap pertumbuhan *S. mutans* yaitu konsentrasi 100%.

Kata kunci: Antibakteri, *Streptococcus mutans*, karies, ekstrak buah delima merah.

Pendahuluan

Karies gigi merupakan masalah kesehatan gigi dan mulut yang masih perlu mendapat perhatian besar di Indonesia. Hasil Rikedas (2007) menunjukkan bahwa prevalensi karies di Indonesia masih tinggi. Prevalensi karies aktif di Indonesia adalah 43,4% dengan indeks DMF-T secara nasional sebesar 4,85. Hal ini berarti rata-rata kerusakan gigi penduduk Indonesia adalah 5 buah gigi per orang. Hasil SKRT tahun 2009 juga menunjukkan peningkatan, dimana penduduk Indonesia menderita karies gigi sebesar 73%. Prevalensi karies yang tinggi ini dapat mendorong suatu tindakan pencegahan yang merupakan upaya utama dalam menekan angka prevalensi terjadinya karies gigi [1].

Proses karies akan terjadi hanya jika terdapat empat hal utama yang berpengaruh yaitu permukaan gigi, karbohidrat, waktu dan bakteri kariogenik. *Streptococcus mutans* merupakan suatu bakteri yang memulai terjadinya pembentukan plak pada permukaan gigi [2]. Banyak penelitian yang dilakukan terhadap bakteri yang terdapat pada plak gigi, namun hanya *S. mutans* saja yang mempunyai korelasi positif dengan adanya karies pada permukaan gigi [3].

Karies dapat dicegah dengan berbagai cara, salah satunya dengan kontrol plak. Kontrol plak dapat dilakukan secara mekanis dengan penyikatan gigi dan penggunaan alat-alat bantu lain seperti *dental floss*, serta secara kimiawi yaitu dengan menggunakan senyawa-senyawa antibakteri [4]. Salah satunya adalah klorheksidin, namun penggunaan klorheksidin dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan beberapa efek samping merugikan yaitu menimbulkan pewarnaan (*staining*) pada gigi, mengganggu rasa kecap, serta dapat mengganggu keseimbangan flora normal dalam rongga mulut [5]. Oleh karena itu diperlukan obat kumur dengan bahan dasar dari alam yang diyakini mempunyai khasiat antibakteri dengan efek samping minimal.

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengurangi penggunaan bahan kimia adalah buah delima merah dengan nama ilmiah *Punica granatum Linn*. Buah delima di Indonesia dikelompokkan sesuai dengan warnanya, yaitu delima merah, putih dan ungu. Buah delima merah adalah yang paling terkenal dan mudah ditemui [6]. Delima merah mengandung *polifenol (flavonoid, antosianin, tannin)* dan alkaloid yang diduga berfungsi sebagai anti-bakteri [7]. Dengan demikian, buah Delima merah diperkirakan dapat menjadi solusi alternatif dalam terapi berbahan dasar herbal terhadap karies, sehingga dapat meminimalkan efek samping obat anti bakteri.

Untuk menghambat pertumbuhan *S. mutans*, maka peneliti ingin mengadakan penelitian tentang daya hambat ekstrak buah Delima merah (*Punica granatum L.*) terhadap pertumbuhan *S. mutans* pada berbagai konsentrasi yaitu 100%, 75%, 50%, dan 25%.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *eksperimental laboratoris* dan menggunakan rancangan penelitian tipe *the post only control group design*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2017 sampai Januari 2018 di Laboratorium *Bioscience RSGM* Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, identifikasi *S. mutans* dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember, dan identifikasi buah Delima merah dilakukan di Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi, Kabupaten Pasuruan, Jawa Timur.

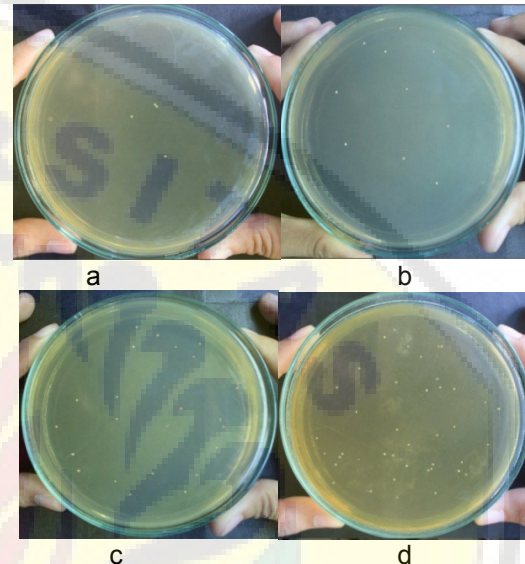
Sampel berjumlah 24 yang terdiri dari 6 kelompok penelitian, yaitu ekstrak buah Delima merah dengan konsentrasi 100%, 75%, 50%, 25%, kontrol positif (suspensi *S. mutans* dan klorheksidin), dan kontrol negatif (suspensi *S. mutans* dan aquades steril). Metode yang digunakan adalah dengan penghitungan jumlah koloni *S. mutans* pada media MHA (*Mueller Hinton Agar*) menggunakan *colony counter*.

Pertama-tama dilakukan uji identifikasi bakteri dan uji identifikasi tanaman terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan pembuatan ekstrak buah delima merah. Pelaksanaan semua prosedur dikerjakan pada *laminar flow* untuk mencegah terjadinya kontaminasi dari lingkungan luar. Tabung *ependorf* pada masing-masing perlakuan diberi nomor 1-6. Tabung nomor 1 (M100) diberi bahan uji ekstrak buah delima merah dengan konsentrasi 100% sebanyak 1 ml, tabung nomor 2 (M75) diberi bahan uji ekstrak buah delima merah dengan konsentrasi 75% sebanyak 1 ml, tabung nomor 3 (M50) diberi bahan uji ekstrak buah delima merah dengan konsentrasi 50% sebanyak 1 ml, tabung nomor 4 (M25) diberi bahan uji ekstrak buah delima merah dengan konsentrasi 25% sebanyak 1 ml. Tabung nomor 5 (kontrol positif) diberi klorheksidin sebanyak 1 ml, dan tabung nomor 6 (kontrol negatif) diberi aquades steril sebanyak 1 ml. Tabung nomor 1-6 selanjutnya diberi suspensi *S. mutans* sebanyak 100 µl yang telah dilakukan pengenceran 10^{-3} . Seluruh tabung dihomogenkan dengan alat *vortex*. Penelitian dilanjutkan dengan menyediakan 6 cawan petri berisi media MHA, selanjutnya pengambilan larutan dari masing-masing tabung *ependorf* sebanyak 200 µl menggunakan *micropipet* dan *yellow tip*. Larutan diteteskan pada masing-masing cawan petri, lalu diratakan dengan *cotton swab*. Seluruh cawan petri dimasukkan dalam desikator dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Setelah diinkubasi selama 24 jam, dilakukan pengamatan dan pembacaan hasil dengan mengamati jumlah koloni pada permukaan media MHA. Pengamatan dilakukan dengan menghitung jumlah koloni bakteri yang terlihat pada permukaan agar menggunakan alat *colony counter*.

Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Levene Test*. Selanjutnya dilakukan uji statistik non parametrik, yaitu *Kruskall-Wallis* yang kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui apakah ada perbedaan antar kelompok penelitian.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian mengenai potensi ekstrak buah delima merah (*Punica granatum L.*) terhadap penurunan jumlah koloni bakteri *S. mutans* yang dilaksanakan pada bulan Desember 2017 - Januari 2017 di Laboratorium *Bioscience* Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dapat dilihat pada Gambar 1 sebagai berikut:



Gambar 1. Hasil penelitian (a) Ekstrak buah Delima merah konsentrasi 100% (b) Ekstrak buah Delima merah konsentrasi 75% (c) Ekstrak buah Delima merah konsentrasi 50% (d) Ekstrak buah Delima merah konsentrasi 25% (e) Kontrol Positif (f) Kontrol Negatif

Hasil penghitungan nilai rata-rata jumlah koloni *S. mutans* ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai rata-rata jumlah koloni *S. mutans* dan standar deviasi pada seluruh kelompok

Kelompok Penelitian	N	Jumlah Koloni Bakteri	SD
M100	4	4,75	,95743
M75	4	13,5	3,10913
M50	4	27,08	6,17164
M25	4	43,91	7,19573
K(+)	4	0	,00000
K(-)	4	260,75	10,73936

Keterangan:

- N : Jumlah sampel
- \bar{x} : Nilai rata-rata jumlah koloni Bakteri *S. mutans*
- SD : Standar deviasi (simpangan baku)
- M100 : Ekstrak buah delima merah konsen-trasi 100%
- M75 : Ekstrak buah delima merah konsen-trasi 75%
- M50 : Ekstrak buah delima merah konsen-trasi 50%
- M25 : Ekstrak buah delima merah konsen-trasi 25%
- K(+): Kontrol positif (Suspensi *S. mutans* + Klorheksidin)
- K(-): Kontrol negatif (Suspensi *S. mutans* + Aquades steril)

Tabel 1 menunjukkan bahwa nilai rata-rata jumlah koloni *S. mutans* yang tumbuh pada sampel ekstrak buah Delima merah pada kelompok perlakuan konsentrasi 100% sebesar 4,75, pada konsentrasi 75% sebesar 13,5, pada konsentrasi 50% sebesar 27,08, pada konsentrasi 25% sebesar 43,91. Kelompok kontrol didapatkan rata-rata jumlah koloni *S. mutans* untuk kontrol positif (K+) berupa suspensi *S. mutans* dan Klorheksidin sebesar 0 dan untuk kontrol negatif (K-) berupa suspensi *S. mutans* dan aquades steril sebesar 260,75. Tampak perbedaan jumlah pertumbuhan koloni *S. mutans* antara kontrol positif, kontrol negatif, dan larutan ekstrak buah Delima merah. Jumlah koloni *S. mutans* pada kelompok kontrol negatif lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif, begitu juga pada kelompok larutan ekstrak buah Delima merah juga lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif.

Data hasil penelitian yang diperoleh pada masing-masing kelompok penelitian selanjutnya dianalisis secara statistik. Data dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* Hasil uji normalitas yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa semua kelompok perlakuan terdistribusi normal ($p > 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene test* dan didapatkan nilai ($p < 0,05$) yang menandakan bahwa data tidak homogen. Jadi didapatkan hasil bahwa data berdistribusi normal namun tidak homogen. Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji statistik non parametrik, yaitu *Kruskall Wallis*, didapatkan nilai signifikansi data ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada seluruh kelompok penelitian, sehingga dapat diartikan bahwa perlakuan yang telah diberikan mempunyai kemampuan daya hambat terhadap *S. mutans*. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok penelitian. Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar semua kelompok penelitian.

Pembahasan

Hasil penelitian dan analisis data menunjukkan ekstrak buah delima merah konsentrasi 100% memiliki kemampuan lebih besar dalam menghambat pertumbuhan *S. mutans* dibandingkan ekstrak buah delima merah konsentrasi 75%, 50% dan 25%, tetapi memiliki kemampuan yang lebih kecil daripada kontrol positif. Nilai rata-rata jumlah koloni kelompok K(+) yaitu sebesar 0, kemudian berturut-turut diikuti kelompok M100 sebesar 4,75, kelompok M75 sebesar 13,5, kelompok M50 sebesar 27,08, kelompok M25 sebesar 43,91 dan kelompok K(-) sebesar 260,75. Hasil penelitian tersebut, menunjukkan bahwa semakin tinggi konsen-trasi ekstrak buah delima merah, maka semakin kecil jumlah koloni yang menunjukkan semakin kuat daya antibakteri yang dimiliki oleh ekstrak buah delima merah. Semakin tinggi konsentrasi dari suatu bahan, maka semakin tinggi pula kandungan senyawa aktif di dalamnya sehingga aktivitas antibakteri semakin besar. Sebaliknya semakin rendah konsentrasi dari suatu bahan maka semakin sedikit pula kandungan senyawa aktif di dalamnya sehingga aktivitas antibakteri semakin berkurang [8]. Hasil penelitian menunjukkan kemampuan terbesar ekstrak buah delima merah dalam menghambat *S. mutans* adalah konsentrasi 100%.

Klorheksidin memiliki daya antibakteri yang lebih besar daripada berbagai konsentration ekstrak buah delima merah. Klorheksidin adalah antiseptik dengan kandungan bisgua-nida yang memiliki efek bakterisid dalam melawan bakteri Gram positif dan Gram negatif. Daya antibakteri klorheksidin dapat dilihat dari kemampuannya dalam berikatan dengan permukaan bakteri. Klorheksidin mampu merusak membran sitoplasma sel bakteri seperti menyebabkan kebocoran dari molekul-molekul berbobot rendah yang terdapat pada sitoplasma, koagulasi, dan pengendapan isi sel [9].

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi dengan pelarut etanol. Buah delima merah dilakukan *whole extract*. *Whole extract* merupakan su-atau ekstraksi dimana seluruh zat aktif yang terkandung dalam suatu bahan akan terekstrak [10]. Kekurangan dari *whole extract* diduga terdapat zat aktif yang saling mele-mahkan daya antibakterinya [11]. Sehingga daya antibakteri ekstrak buah delima merah konsentrasi 100% masih lebih rendah dibandingkan kontrol positif yaitu klorheksidin.

Senyawa-senyawa aktif dalam buah delima merah yang diduga berperan sebagai antibakteri yang diperoleh melalui proses ekstraksi maserasi dengan etanol 70% ada-lah polifenol (*Flavonoid*, *Ellagic acid*, *Tannin*, dan *Ellagitannins*) dan *alkaloid* [12]. Senyawa-senyawa aktif dalam buah delima tersebut memiliki mekanisme masing-masing dalam menghambat pertumbuhan bakteri, misalnya *alkaloid* bereaksi dengan senyawa-senyawa asam amino yang menyusun dinding sel bakteri dan DNA bakteri. Reaksi ini mengakibatkan terjadinya perubahan struktur dan susunan asam amino karena sebagian besar asam amino telah bereaksi dengan gugus basa dari senyawa *alkaloid*. Perubahan susunan rantai asam amino pada DNA akan menimbulkan perubahan keseimbangan genetik pada asam DNA sehingga DNA bakteri akan mengalami kerusakan. Adanya kerusakan pada DNA tersebut menyebabkan inti sel bakteri mengalami kerusakan. Kerusakan DNA pada inti sel bakteri ini juga akan mendorong terjadinya lisis pada inti sel bakteri. Dengan demikian bakteri akan menjadi inaktif dan lisis [13].

Sejalan dengan pernyataan Lenny (2006), bahwa kemampuan senyawa *alkaloid* sebagai antibakteri sangat dipengaruhi oleh keaktifan biologis senyawa tersebut. Keaktifan biologis dari senyawa *alkaloid* ini disebabkan oleh adanya gugus basa yang mengandung nitrogen. Adanya gugus basa ini apabila mengalami kontak dengan bakteri akan bereaksi dengan senyawa-senyawa asam amino yang menyusun dinding sel bakteri dan juga DNA bakteri yang merupakan penyusun utama inti sel yang merupakan pusat pengaturan segala kegiatan sel.

Golongan senyawa lain yang berperan sebagai antibakteri yaitu *flavonoid*. *Flavonoid* merupakan suatu bahan yang mempunyai struktur fenol dengan satu *carbonil group*. Senyawa ini telah diketahui disintesis oleh tanaman dalam responnya terhadap infeksi mikroba [15]. Terdapat tiga mekanisme *flavonoid* sebagai senyawa antibakteri, yaitu dengan menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sitoplasma, dan menghambat metabolisme energi dari bakteri [16]. *Flavonoid* dapat menghambat sintesis asam nukleat bakteri melalui gugus cincin *benzene* yang diduga berperan dalam proses interkalasi DNA, atau melalui ikatan hidrogen dengan susunan basis asam nukleat bakteri yang akan menghambat sintesis DNA atau RNA. Selain itu, *flavonoid* juga memiliki kemampuan dalam mengganggu aktivitas *transpeptidase peptidoglikan* sehingga pembentukan dinding sel terganggu. Akibatnya sel bakteri tidak dapat menahan tekanan osmotik internal antara 5-20 atmosfer, dimana tekanan ini cukup untuk memecah sel apabila dinding sel dirusak [17].

S. mutans merupakan bakteri gram positif yang memiliki struktur dinding sel dengan banyak peptidoglikan, sedikit lipid dan dinding sel mengandung polisakarida (asam teikoat). Asam teikoat merupakan poli-mer yang larut dalam air, yang berfungsi sebagai transport ion positif untuk keluar atau masuk. Sifat larut air inilah yang menunjukkan bahwa dinding sel bakteri gram positif bersifat polar. Senyawa *flavonoid* merupakan bagian yang bersifat polar sehingga lebih mudah menembus lapisan peptidoglikan yang bersifat polar [18]. Konsentrasi 25% memiliki jumlah koloni *S. mutans* paling banyak dan konsentrasi 100% memiliki jumlah koloni *S. mutans* paling kecil, sehingga merupakan konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan *S. mutans*.

Aktifitas antibakteri buah delima merah juga diduga berasal dari senyawa *tannin*. *Tannin* merupakan senyawa fenolik yang larut dalam air dan biasanya memiliki berat molekul tinggi. Buah delima merah memiliki kandungan *tannin* yang sangat tinggi. *Tannin* memiliki aktivitas anti-bakteri dengan mengikat makromolekul sehingga tidak tersedia lagi bagi bakteri [7]. *Tannin* juga mengikat ion besi, hidrogen, dan interaksi non-spesifik dengan protein vital misalnya enzim [19].

Simpulan dan Saran

Simpulan yang didapat bahwa ekstrak buah Delima merah mampu menghambat pertumbuhan dari *S. mutans*. Kemampuan menghambat terbesar adalah ekstrak buah Delima merah konsentrasi 100%.

Saran yang dapat diberikan yang mungkin bermanfaat bagi penelitian mendatang yaitu Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai daya hambat ekstrak buah delima merah terhadap mikroflora lain pada rongga mulut, perlu penelitian lebih lanjut tentang senyawa aktif secara spesifik (*Flavonoid, Tannin, Alkaloid*) yang terkandung dalam buah delima merah yang dapat menghambat *S. mutans*, perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang daya hambat ekstrak buah delima merah terhadap *S. mutans* secara *in vivo*.

Daftar Pustaka

- [1] Bidarisugma B, Timur SP, dan Purnamasari R. Antibodi Monoklonal Streptococcus mutans 1 (c) 67 kDa sebagai Imunisasi Pasif dalam Alternatif Pencegahan Karies Gigi secara Topikal. BIMKGI. 2012. 1(1): 1-7.
- [2] Arezoo TKK, Rooha R, Salehi GP, Nafiseh. Biofilm formation potential of oral streptococci in related to some carbohydrate substrates. African J of Microbiology Research. 2010. 4(11): 1051-1058.
- [3] Nugraha, AW. *Streptococcus mutans* Plak dimana-mana. Yogyakarta: Fakultas farmasi; 11 Mei 2008. [serial online]. Tersedia dalam: URL: http://mikrobia.files.wordpress.com/2008/05/streptococcusmutans_3_1.pdf. [diakses 14 Juni 2017].
- [4] Putri MH, Eliza H, Neneng N. Ilmu Pencegahan Penyakit Jaringan Keras dan Jaringan Pendukung Gigi. Jakarta: EGC. 2010.
- [5] Nuniek NF, Nurachmah E, dan Gayatri D. Efektifitas Tindakan Oral hygiene Antara Povidone Iodine 1% dan Air Rebusan Daun Sirih di Pekalongan. Jurnal Ilmiah Kesehatan. 2012. 4(1): 1-11.
- [6] Jurenka, Julie., 2008. Therapeutic Applications of pomegranate (*Punica granatum L.*): A Review. *Alternative Medicine Review Volume 13*. Thorne Research, Inc.
- [7] Parseh H, Shahin H, Zahra E, Alireza SL. 2012. *Antimicrobial Properties of Pomegranate (Punica granatum L.) as a Tannin Rich Fruit: a Review*, the 1st International and the 4th National Congress on Recycling of Organic Waste in Agriculture.
- [8] Roslizawaty. Aktivitas Antibakterial Ekstrak Etanol dan Rebusan Sarang Semut (*Myrmecodya sp.*) terhadap bakteri *Escherichia coli*. Jurnal Medika Veterania. 7(2): 91-94
- [9] Balakrishnan, M., Simmonds, R. S., dan Taggt J. R. 2000. Dental Caries Is A Preventable Infectious Disease. Aust. Dent. J. 2013. 45(4): 235-245
- [10] Georgieva R, Stefanov D, Fichorova R, Dimitrova E. Effects of the whole extract and the chromatographic fractions of the pig placenta on lymphocyte proliferation and humoral immune response. Therioqrnology. 1995. 44(4): 539.
- [11] Ismarani D, Liza P, Indri K. *Formulasi Gel Pacar Air (Impatiens balsamina Linn.) terhadap Propionibacterium acnes dan Staphylococcus epidermidis*. Pharm Sci Res. 2014. 1(1): 30-45
- [12] Panichayupakarant P, Tewtrakul S, dan Yeunyongsawad S. Antibacterial, Anti-inflammatory and anti-allergic activities of standarized pomegranate rind extract. Food Chemistry. 2010. 123(2): 400-403.

- [13] Gunawan IWA. 2009. Potensi Buah Pare (*Momordica charantia L*) Sebagai Antibakteri Salmonella Typhimurium. *Skripsi*. Universitas Mahasaraswati, Denpasar
- [14] Lenny S. Senyawa Flavonoida, Fenilpropanoida dan Alkaloida. Tidak Diterbitkan. *Karya Ilmiah*. Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara. Medan: USU Repository. 2006.
- [15] Prihantoro T, Rasjad I, Sumarno. Efek Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica Granatum*) terhadap *Shigella dysenteriae* secara In Vitro. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2006. 22(3): 101-105
- [16] Hendra R, Ahmad S, Sukari A, dan Shukor MY. Oskoueian E. Flavonoid Analyses and Antimicrobial Activity of Various Parts of *Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Boerl Fruit. *Int J Mol Sci*. 2011. 12: 3422-3431.
- [17] Ngajow M, Abidjulu J, dan Kamu VS. Pengaruh Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In vitro. *Jurnal MIPA Unsrat*. 2013. 2 (2): 128-132.
- [18] Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick and Adenberg*. Edisi 23. Jakarta: EGC. 2007
- [19] Karou D, Aly S, Antonella C, Saydou Y, Carla M, Jacques S, Vittorio C, dan Alfred S.T. Antibacterial Activity of Alkaloids from *Sida acuta*. *African Journal of Biotechnology*. 2005. 4(12): 1452-1457