**UJI ANTIBAKTERI FRAKSI N-HEKSANA, ETIL ASETAT, DAN AIR DAUN SALAM (*SYZYGIUM POLYANTHUM* (WIGHT) WALP*.*) TERHADAP *SALMONELLA TYPHI***

**Kamila Juliana Fatonah1, Ruri Eka Maryam Mulyaningsih2, Dadan Ramadhan Apriyanto2**

1 Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati

2 Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati

Email: kamilajulianaf30@gmail.com

**ABSTRACT**

**Latar Belakang:** *Salmonella typhi* merupakan bakteri penyebab demam tifoid. Banyak yang melaporkan terjadinya resistensi antibiotik terhadap *S. typhi.* Oleh karena itu dibutuhkan alternatif pengobatan. Beberapa penelitian mengatakan daun salam mengandung zat metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin yang berfungsi sebagai antibakteri. **Tujuan:** Mengetahui efektivitas antibakteri fraksi n-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi air dari daun salam terhadap pertumbuhan *Salmonella typhi.* **Metode:** Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *post-test only control group design.* Penelitian ini menggunakan 11 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 9 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan terdiri dari fraksi n-heksana, etil asetat, dan air dari daun salam konsentrasi 5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml. Kelompok kontrol yaitu kontrol positif (K(+)) dengan Cefixime dan kontrol negatif (K(-)) yaitu Dimetil Sulfoksida (DMSO) 10%. Data diuji menggunakan uji *One Way Anova* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tamhane.* **Hasil:** Pada uji *One Way Anova* terdapat perbedaan yang signifikan (p-*value* < 0,001), terhadap pemberian perlakuan fraksi n-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi air daun salam. Didapat rerata terbesar yaitu pada fraksi air daun salam konsentrasi 50 mg/ml (12 mm). Dilanjutkan dengan uji *Pos hoc Tamhane* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok, didapatkan perbedaan daya hambat pada masing-masing konsentrasi. **Simpulan:** Fraksi n-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi air dari daun salam(*Syzygium polyanthum* (Wight)Walp*.*) memiliki efektivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi*.

**Kata Kunci:** Daun salam,Fraksi, *Salmonella typhi,**Syzygium polyanthum* (Wight)Walp*.*)

***ABSTRACT***

***Introduction****: Salmonella typhi is a bacterium that causes typhoid fever. Many report the occurrence of antibiotic resistance to S. typhi. Therefore an alternative treatment is needed. Some studies say bay leaf contains secondary metabolites such as alkaloids, flavonoids, saponins and tannins that function as antibacterial.* ***Objective****: To determine the antibacterial effectiveness of n-hexane fraction, ethyl acetate fraction and water fraction from bay leaves on the growth of Salmonella typhi.* ***Methods****: The research was an experimental laboratory with post-test only control group design. This study uses 11 groups, namely 2 control groups and 9 treatment groups. The treatment group consisted of n-hexane, ethyl acetate, and water fractions from bay leaves with a concentration of 5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml. The control group was positive control (K(+)) is giving Cefixime and negative control (K(-)) is giving Dimethyl Sulfoxide (DMSO) 10%. Data were tested using the One Way Anova* test *followed by Post-hoc Tamhane test.* ***Results****: In the One Way Anova* *tes, there were significant differences (p-value < 0,001),* *in the treatment of the fractions of n-hexane, ethyl acetate, and water of bay leaves. The greatest average was obtained in the water fraction of bay leaves at concentration of 50 ml/ml (12 mm). Followed by the Post Hoc Tamhane test to determine differences between groups, it was found that there were differences in the inhibitory power of each concentration.* ***Conclusion****: The n-hexane fraction, ethyl acetate fraction, and water fraction of bay leaves (Syzygium polyanthum (Wight) Walp.) have antibacterial effectiveness against Salmonella typhi.*

***Keywords****: Bay leaf, Fraction, Salmonella typhi, Syzygium polyanthum (Wight)Walp.)*

**Latar Belakang**

*Salmonella typhi* merupakan bakteri penyebab demam tifoid. Demam tifoid adalah infeksi akut yang menyerang saluran pencernaan.1 Penyakit demam tifoid bersifat endemik dan merupakan salah satu penyakit menular yang tersebar hampir di sebagian besar negara berkembang termasuk Indonesia dan menjadi masalah yang sangat penting. Demam tifoid sendiri akan sangat berbahaya jika tidak segera ditangani secara baik dan benar, bahkan dapat menyebabkan kematian.2

Menurut data *World Health Organisation* (WHO), angka insidensi di seluruh dunia sekitar 17 juta jiwa per tahun, angka kematian akibat demam tifoid mencapai 600.000 dan 70% nya terjadi di Asia. Di Indonesia sendiri, penyakit tifoid bersifat endemik, menurut WHO angka penderita demam tifoid di Indonesia mencapai 81% per 100.000.3 Profil Kesehatan Indonesia tahun 2013 memperlihatkan bahwa gambaran 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit, prevalensi kasus demam tifoid sebesar 5,13%. Penyakit ini termasuk dalam kategori penyakit dengan angka kematian (*Case Fatality Rate)* tertinggi sebesar 0,67%. Demam tifoid menurut karakteristik responden tersebar merata menurut umur, akan tetapi prevalensi demam tifoid banyak ditemukan pada umur (5-19 tahun) sebesar 1,9% dan paling rendah pada bayi sebesar 0,8%.4

Penularan demam tifoid ini dapat terjadi melalui berbagai cara, yaitu dari makanan yang terkontaminasi, tangan yang berkontak dengan muntahan atau tinja penderita demam tifoid, dan dapat melalui lalat.5 Obat yang digunakan sebagai terapi lini pertama demam tifoid adalah antibiotik kloramfenikol, namun banyak dilaporkan adanya resistensi antibiotik kloramfenikol terhadap *S. typhi*. Semakin tingginya resistensi antibiotik adalah salah satu penghambat utama dalam tercapainya hasil pengobatan demam tifoid, untuk mengatasi masalah ini dapat dilakukan dengan cara mengambil jalan alternatif yaitu pengobatan dari bahan-bahan alami yang berbahan dasar tumbuhan.6

Daun salam merupakan tanaman obat yang banyak digunakan di masyarakat sebagai bumbu rempah-rempah untuk memasak dan dikenal pula sebagai tumbuhan berkhasiat obat oleh masyarakat Indonesia.7 Berdasarkan hasil uji fitokimia, daun salam mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin yang dapat merusak sel bakteri.8 Belum adanya penelitian mengenai efektivitas fraksi n-heksana, etil asetat, dan air daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) terhadap pertumbuhan *Salmonella* typhi, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti hal tersebut.

**Metode**

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium secara *in vitro* dengan metode *Post-test Only Control Group Design* yang menggunakan bakteri *Salmonella typhi* sebagai subjek penelitian. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *Simple Random Sampling.* Penelitian ini menggunakan 11 kelompok yang terdiri dari 9 kelompok perlakuan yang terdiri dari fraksi n-heksana konsentrasi 5 mg/ml (P1), 25 mg/ml (P2), dan 50 mg/ml (P3), fraksi etil asetat konsentrasi 5 mg/ml (P4), 25 mg/ml (P5), dan 50 mg/ml (P6), fraksi air konsentrasi 5 mg/ml (P7), 25 mg/ml (P8), dan 50 mg/ml (P9), serta 2 kelompok kontrol yaitu kontrol (+) menggunakan Cefixime (P10) dan kontrol (-) DMSO 10% (P11). Besar sampel tiap kelompok ditentukan dengan rumus Federer. Berdasarkan hasil perhitungan, jumlah pengulangan pada penelitian ini adalah sebanyak 3 kali pengulangan. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati Cirebon.

**Prosedur Penelitian**

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) dipilih yang segar, berwarna hijau tua, dan beraroma harum ditimbang sebanyak 3000 gram, lalu dibersihkan dengan air mengalir, selanjutnya dikeringkan pada suhu ruang. Daun salam dicacah sehingga diperoleh serbuk halus dan ditimbang kembali.

**Ekstraksi Daun Salam**

Proses ekstrasi dilakukan dengan cara maserasi yaitu merendam serbuk daun salam ke dalam pelarut etanol 96% selama kurang lebih 24 jam. Proses maserasi diulang kembali sebanyak dua kali. Filtrat yang dihasilkan diuapkan dengan menggunakan alat evaporator pada suhu 40ºC sehingga didapatkan ekstrak kental daun salam.

**Fraksinasi Daun Salam**

Filtrat yang sudah dievaporasi dan menjadi ekstrak kental daun salam diambil sebanyak 10 gr untuk dilakukan fraksinasi dengan cara dilarutkan dengan 10 ml etanol dan 75 ml air, kemudian dimasukkan dalam corong pemisah dan ditambahkan *n*-heksana 75 ml (1:1) sampai fraksi *n*-heksana berwarna jernih kemudian terbentuk dua bagian antara n-heksana dan air. Fraksi *n*-heksana merupakan filtrat yang terletak di atas, sedangkan fraksi air merupakan filtrat yang terletak di bawah. Fraksi *n*-heksana dipisahkan dari fraksi air. Fraksi *n*-heksana yang dapat kemudian dipekatkan pada *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Selanjutnya pada bagian air dicampurkan dengan 75 ml etil asetat (1:1), kemudian dipisahkan dengan corong pemisah, dilakukan sampai hasil fraksi etil asetat berwarna jernih. Terbentuk dua bagian antara etil asetat dan air. Fraksi etil asetat merupakan filtrat yang terletak di atas, sedangkan fraksi air merupakan filtrat yang terletak di bawah. Fraksi etil asetat yang didapat kemudian dipekatkan di *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Filtrat sisa fraksinasi etil asetat kemudian dipekatkan dengan cara diuapkan di atas *waterbath*, hasilnya disebut fraksi air.9

**Pembuatan Media *Salmonella Shigella Agar* (SSA)**

Serbuk *Salmonella Shigella Agar* (SSA) 31,5 gram dimasukkan kedalam labu erlenmeyer 500 ml dan dilarutkan dengan aquadest sebanyak 500 ml, kemudian dipanaskan hingga mendidih dengan suhu 145-190°C, dibiarkan hingga dingin selanjutnya dituang kedalam cawan petri, biarkan hingga padat.

**Pembuatan Suspensi McFarland 0,5**

Sebanyak 0,05 ml larutan barium klorida 0,048 M (BaCl2 2H2O 1,175%) dicampurkan dengan 9,95 ml larutan asam sulfat 0,18 M (H2SO4 1% b/v) dalam labu takar dan dikocok dengan vortex sehingga homogen. Suspensi ini digunakan sebagai larutan standar pembanding kekeruhan suspensi bakteri uji.

**Pembuatan Suspensi *Salmonella typhi***

*Salmonella typhi* didapatkan dari laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FK UI). Pembiakan dilakukan dengan cara inkubasi selama 24 jam pada suhu 37oC, kemudian biakan diambil dan dimasukkan ke dalam tabung berisi 10 ml NaCl fisiologis 0,9% lalu di vortex hingga homogen dan dilihat kekeruhan disamakan dengan standar Mc Farland 1,5x108 CFU/mL.

**Uji Antibakteri**

Penentuan zona hambat dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan sumuran. Sumuran dibuat pada masing-masing cawan petri dengan diameter ±0,5 cm. Masing-masing sumuran terdiri dari kontrol positif (K(+)) dengan pemberian Cefixime 50 μg dan kontrol negatif (K(-)) yaitu pemberian DMSO 10%, dan 9 kelompok perlakuan yaitu P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, dan P9. Masing-masing kelompok perlakuan diberikan fraksi n-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi air daun salam dengan konsentrasi 5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml. Media diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, selanjutnya diamati potensi antibakteri ditandai dengan adanya diameter zona hambat yang terbentuk disekeliling sumuran dan dilakukan pengukuran.

**Analisis Statistik**

Tahap pertama dalam uji statistik yaitu melakukan uji normalitas. Hasil uji normalitas didapatkan distribusi data normal karena memiliki p*-value* >0,05, selanjutnya dilakukan uji homogenitas didapatkan hasil menunjukkan data tidak homogen karena p-*value* <0,05, kemudian dilanjutkan uji beda parametrik yaitu *One Way Anova.* Hasil uji homogenitas didapatkan data tidak homogen maka selanjutnya uji *Pos Hoc Tamhane* yang bertujuan untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda.

**Hasil**

**Rerata Daya Hambat Fraksi Daun Salam**

Hasil rerata daya hambat (**Gambar 1)** menunjukkan kelompok perlakuan yaitu fraksi air dengan konsentrasi 50 mg/ml (P9) memiliki daya hambat paling besar dengan rerata 12 mm dan daya hambat paling rendah terdapat pada fraksi n-heksana konsentrasi 5 mg/ml (P1) dengan rerata 1,95 mm. Pada kelompok kontrol yaitu kontrol positif (P10) dengan pemberian Cefixime 50 μg mempunyai rerata daya hambat sebesar 27 mm. Kontrol negatif yaitu DMSO 10% (P11) memiliki daya hambat paling rendah yaitu 0,2 mm.

Hasil uji normalitas dengan menggunakan Shapiro-Wilk menunjukan p-value pada pemberian fraksi n-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi air dari daun salam (Syzygium polyanthum (Wight) Walp.) menunjukan data yang berdistribusi normal dikarenakan p-value >0,05. Uji homogenitas didapatkan p-value yaitu 0,15 maka dikatakan data tidak homogen karena p-value <0,05. Hasil uji One Way Anova menunjukkan nilai signifikan sebesar <0,001. (p-*value* <0,05), maka dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan daya hambat yang signifikan pada setiap perlakuan. Analisis data dilanjutkan dengan uji lanjutan *One Way Anova* yaitu uji homogenitas untuk mengetahui efektivitas fraksi n-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi air daun salam sehingga dilakukan uji lanjut, karena data tidak homogen (p-*value* <0,05) maka menggunakan *Post Hoc Tamhane*.

**Gambar 1.** Grafik rerata daya hambat fraksi n-heksana, etil asetat dan air daun salam terhadap *Salmonella typhi*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Perlakuan | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | P10 | P11 |
| P1P2P3P4P5P6P7P8P9P10P11 | #0,1940,1581,0000,046\*0,1080,4310,7720,1900,000\*0,104 | #0,9820,001\*1,0000,0960,5500,8560,2520,000\*0,000\* | #0,001\*1,0000,3590,5610,8630,2570,000\*0,000\* | #0,1940,000\*0,4600,7850,2140,000\*0,000\* | #1,0000,5420,8600,2350,000\*0,036\* | #0,5840,8780,2670,000\*0,000\* | #1,0000,9710,0620,331 | #1,0000,1980,647 | #0,0560,161 | #0,000\* | # |

Keterangan: Tanda (\*) menunjukkan perbedaan yang nyata (p-*value* < 0,05)

**Tabel 1.** Hasil *Post Hoc Tamhane*

Berdasarkan hasil analisis dari *Post Hoc Tamhane* (**Tabel 1**) didapatkan bahwa terdapat kelompok perlakuan yang memiliki p*-value* <0,05. Hasil tersebut menyatakan bahwa memiliki perbedaan daya hambat bermakna pada pasangan kelompok perlakuan tersebut. Kelompok P4 terhadap P2 dan P3 memiliki p*-value* <0,05 terdapat perbedaan daya hambat bermakna pada pasangan kelompok tersebut. Pada kelompok P5 terhadap P1 memiliki p*-value* <0,05 terdapat perbedaan daya hambat bermakna pada pasangan kelompok tersebut. Kelompok P6 terhadap P4 memiliki p*-value* <0,05 terdapat perbedaan daya hambat bermakna pada pasangan kelompok tersebut. Kelompok P10 terhadap P1, P2, P3, P4, P5 dan P6 memiliki p*-value* <0,05 terdapat perbedaan daya hambat bermakna pada pasangan kelompok tersebut. Kelompok P11 terhadap P2, P3, P4, P5, P6 dan P10 memiliki p*-value* <0,05 terdapat perbedaan daya hambat bermakna pada pasangan kelompok tersebut.

**Pembahasan**

Daya hambat terhadap bakteri *Salmonella typhi* disebabkan karena adanya kandungan zat aktif daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) yaitu alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin.8,10 Senyawa flavonoid mempunyai mekanisme kerja mengikat protein sel bakteri melalui ikatan hidrogen membentuk senyawa kompleks yang menyebabkan pecahnya struktur dinding sel dan membran sitoplasma bakteri sehingga sel bakteri akan mengalami kerusakan.10 Senyawa alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antibakteri, yaitu menghambat esterase dan juga DNA dan RNA polimerase, juga menghambat respirasi sel dan berperan dalam interkalasi DNA.8 Saponin bekerja dengan cara menurunkan tegangan permukaan sehingga mengakibatkan naiknya permeabilitas atau kebocoran sel dan mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar, senyawa ini berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan, lalu mengikat membran sitoplasma dan mengganggu dalam kestabilan itu. Hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel mengakibatkan kematian sel.Senyawa tanin dapat membentuk ikatan hidrogen dengan protein dalam sel-sel bakteri. Ikatan hidrogen antara tanin dan protein akan mendenaturasi protein dinding sel bakteri dan membran plasma sehingga menyebabkan kerusakan sel bakteri.8,10

Pada kelompok kontrol positif menggunakan Cefixime 50 μg dan kontrol negatif menggunakan pelarut DMSO (Dimetil Sulfoksida) 10%. Kontrol negatif menggunakan DMSO 10% bertujuan untuk memastikan apakah terdapat daya antibakteri *S. typhi*. Berdasarkan hasil penelitian ini pada kelompok kontrol positif dengan menggunakan Cefixime 50 μg didapatkan rerata zona hambat sebesar 27 mm, sedangkan pada kelompok kontrol negatif didapatkan rerata zona hambat sebesar 0,2 mm. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif yaitu Cefixime 50 μg memiliki sifat antibakteri terhadap *Salmonella typhi.*

DMSO 10% yang digunakan sebagai kontrol negatif tidak menunjukkan respon hambatan terhadap *Salmonella typhi*. Alasan DMSO digunakan sebagai kontrol negatif karena DMSO merupakan pelarut yang dapat melarutkan hampir semua senyawa polar maupun non polar. DMSO juga tidak bersifat bakterisidal sehingga dapat dipastikan bahwa aktivitas antibakteri murni dari fraksi daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) tanpa pengaruh pelarutnya. Penggunaan DMSO 10% sebagai kontrol negatif menunjukkan tidak terbentuknya zona hambat karena tidak memiliki kemampuan aktivitas sebagai antibakteri.11

Cefixime merupakan antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai mekanisme kerja antimikroba dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba, yang dihambat ialah enzim transpeptidase, enzim yang berperan dalam tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel.Sefalosporin mempunyai spektrum kerja yang luas, secara klinis aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif, tahan terhadap enzim β-laktamase.12

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa daun salam dapat menurunkan jumlah koloni bakteri *Salmonella typhi* dan terbukti sebagai antimikroba terhadap bakteri *Salmonella typhi.* Penelitian ini diharapkan dapat menjadi alternatif untuk pemakaian daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* yang dapat menimbulkan demam tifoid*.* Selain itu, daun salam dapat ditemui disekitar rumah dan dengan harga yang cukup terjangkau.

**Simpulan**

Hasil penelitian didapatkan perbandingan efektivitas antibakteri fraksi n-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) yang dapat menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

**Daftar Pustaka**

1. Rohana Y. Perbedaan Pengetahuan dan Pencegahan Primer Demam Tifoid Balita Antara Orang Tua di Pedesaan dan Perkotaan. J Berk Epidemiol. 2016;4(3):384-395. doi:10.20473/jbe.v4i3.

2. Karminingtyas SK. Taufikarani A SG. Evaluasi Dosis Antibiotik Pada Pasien Demam Tyfoid Anak di Instalasi Rwat Inap RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD Tugurejo. Indones J Pharm Nat Prod. 2018;01(1):18-22.

3. *World Health Organisation* (WHO). Global Health Risks Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2009.

4. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.

5. Nuruzzaman H, Syahrul F. Analisis Risiko Kejadian Demam Tifoid Berdasarkan Kebersihan Diri dan Kebiasaan Jajan di Rumah. J Berk Epidemiol. 2016;4(1):74-86. doi:10.20473/jbe.v4i1.74-86

6. Trisharyanti I, Febriani R. Skrining Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Terhadap *Salmonella typhi*. J Pharm Sci Clin Res. 2017;02:66-77.

7. Ismail A, Ahmad WANW. *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp : A Potential Phytomedicine. Pharmacogn J. 2019;11(2):429-438. doi:10.5530/pj.2019.11.67

8. Evendi A. Uji Fitokimia dan Anti Bakteri Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Bakteri *Salmonella typhi* dan *Escherichia coli* Secara in Vitro. Mahakam Med Lab Technol J. 2017;II(1):1-9.

9. Apriyanto DR, Aoki C, Hartati S, Arsianti A. Aktivitas Antivirus Hepatitis C Fraksi n-Heksana, Etil Asetat, dan n-Butanol Daun Lengkeng (*Dimocarpus longan* LOUR). Pros Semin Nas Hasil-Hasil PPM IPB. 2016:18-28.

10. Mamay, Mutmaina GN, Sopinah S. Uji Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dataran Tinggi dan Rendah Terhadap Pertumbuhan *Salmonella sp.* Pros Semin Nas dan Disem Penelit Kesehat. 2018:212-215.

11. Huda C, Putri AE, Sari DW. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi dari Maserat *Zibethinus folium* Terhadap *Escherichia coli*. Jurnal SainHealth Vol. 3 No. 1; 2019.

12. Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Instiaty. Farmakologi dan Terapi. Edisi 6. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.