

Research Article

Studi *In Vitro* Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Penawar Sampai (*Tinospora crispa* L.) terhadap *Staphylococcus epidermidis*

Natalia Sri Martani^{1*}, Oktaviani Naulita Turnip¹, Hanasia², and Nawan¹

¹ Departemen Mikrobiologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya, Indonesia

² Program Studi Teknik Laboratorium Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya, Indonesia

ABSTRAK

INFO ARTIKEL

Submit : 21.Mei.2024

Revisi : 27.Jul.2024

Diterima : 02.Agu.2024

*Corresponding Author:

Natalia Sri Martani,
Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas
Kedokteran Universitas
Palangka Raya, Indonesia,
Email:
nataliasrimartani@gmail.com

Kulit merupakan jaringan terluar di tubuh manusia yang menjadi pertahanan pertama dari masuknya patogen. Kulit dihuni oleh berbagai flora normal, salah satunya adalah *Staphylococcus epidermidis*. *S. epidermidis* adalah patogen oportunistik yang menjadi penyebab infeksi nosokomial yang menetap pada perangkat medis. Kasus infeksi nosokomial banyak terjadi baik di negara maju maupun negara berkembang. Infeksi nosokomial karena *S. epidermidis* tergolong sulit diatasi karena adanya kemampuan spesies ini dalam membentuk biofilm dan resistensi antibiotik yang menyebabkan kasus nosokomial berujung kematian. Penelitian ini menguji ekstrak dari tanaman penawar sampai atau brotowali terhadap *S. epidermidis* guna mendeteksi adanya aktivitas antibakteri. Batang penawar sampai dimaserasi dan diuapkan menjadi ekstrak kental dengan konsentrasi 20, 50, 75, dan 100%. Ekstrak kental batang penawar sampai diujikan terhadap *S. epidermidis* dengan metode difusi cakram. Interpretasi kemampuan ekstrak dalam menekan pertumbuhan *S. epidermidis* dapat diamati dari diameter zona hambat yang terbentuk di sekitar cakram. Konsentrasi terendah dalam menekan pertumbuhan *S. epidermidis* dihasilkan pada penelitian ini adalah konsentrasi ekstrak 20%. Hal ini mengindikasikan adanya potensi dari ekstrak penawar sampai sebagai antibakteri terhadap *S. epidermidis* yang tergolong dalam bakteri Gram positif.

Kata kunci: Penawar sampai; antibakteri; *S. epidermidis*.

The skin is the outermost tissue in the human body and the first line of defense against pathogen entry. The skin is inhabited by a variety of normal flora, one of which is Staphylococcus epidermidis. S. epidermidis is an opportunistic pathogen that causes nosocomial infections that persist in medical devices. Cases of nosocomial infections are common in both developed and developing countries. Nosocomial infections due to S. epidermidis are relatively difficult to overcome due to the ability of this species to form biofilms and antibiotic resistance which causes nosocomial cases to lead to death. This study tested extracts from the antidote to brotowali plant against S. epidermidis to detect antibacterial activity. The stem was macerated and evaporated into thick extracts with concentrations of 20%, 50%, 75%, and 100%. The thick extracts were tested against S. epidermidis using disc diffusion method. Interpretation of the ability of the extract to suppress the growth of S. epidermidis can be observed from the diameter of the inhibition zone formed around the disc. The lowest concentration in suppressing the growth of S. epidermidis produced in this study was 20% extract concentration. This indicates the potential of the extract as an antibacterial against S. epidermidis which is classified as Gram-positive bacteria.

Keyword: Penawar sampai; antibakterial; *S. epidermidis*.

PENDAHULUAN

Infeksi didapat di rumah sakit atau dikenal dengan sebutan infeksi nosokomial masih menjadi salah satu masalah kesehatan di dunia. Beberapa jenis infeksi nosokomial yang terjadi diantaranya seperti infeksi aliran darah yang berhubungan dengan *central line*/CLABSI (*Central Line Associated Bloodstream Infections*), infeksi saluran kemih karena kateter/CAUTI (*Catheter Associated Urinary Tract Infections*), infeksi di sisi operasi/SSI (*Surgical Site Infections*), infeksi pneumonia dari rumah sakit/HAP (*Hospital Acquired Pneumonia*), infeksi pneumonia karena penggunaan ventilator/VAP (*Ventilator Associated Pneumonia*), dan infeksi *Clostridium defficile*/CDI (*Clostridium defficile Infections*).

Insiden infeksi nosokomial di rumah sakit bagi pasien yang sedang dirawat mencapai 9% global, atau kurang dari 1,40 juta kasus. Menurut penelitian WHO di Eropa, Timur Tengah, Asia Tenggara, dan Pasifik, ditemukan bahwa sekitar 8,70% dari pasien mengalami infeksi nosokomial. Prevalensi infeksi nosokomial di Indonesia mencapai 15,74% yang memposisikan Indonesia jauh di atas negaranegara maju. Angka kejadian infeksi di rumah sakit mencapai 21% atau sekitar 1,4 juta pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di dunia (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Staphylococcus epidermidis merupakan salah satu agen penyebab infeksi nosokomial yang tingkat infeksiya sebanding dengan infeksi *S. aureus*. Baik *S. aureus* maupun *S. epidermidis* keduanya merupakan flora normal di kulit dan tidak berbahaya. Namun dalam kondisi tertentu, spesies ini dapat menginvasi ke dalam tubuh melalui peralatan medis yang masuk ke dalam peredaran darah seperti pada pemakaian kateter intravena, kateter dialisis peritoneal, dan alat pacu jantung endokardial transvenous. Infeksi paling sering terjadi akibat bakteri yang berasal dari kulit pasien, bermigrasi melalui permukaan kulit kateter untuk mendapatkan akses ke aliran darah (Siciliano *et al.* 2023).

Orang dewasa yang sehat memiliki 10 hingga 24 strain *S. epidermidis* yang berbeda. Infeksi klinis yang terkait dengan bakteri ini semakin banyak dilaporkan dalam beberapa tahun terakhir seperti infeksi sistem saraf pusat, endokarditis, infeksi aliran darah, infeksi sendi, dan infeksi luka pasca operasi (Siciliano *et al.* 2023). Patogenisitas *S. epidermidis* terkait dengan kemampuannya untuk melekat pada permukaan plastik atau logam. Beberapa strain menghasilkan biofilm seperti mukopolisakarida yang meningkatkan daya rekat pada permukaan benda dan membantu kolonisasi. Biofilm menciptakan perlindungan bakteri terhadap mekanisme pertahanan inang dan agen antibakteri (Nguyen, Park, and Otto 2017).

S. epidermidis ditemukan adanya resistensi terhadap beberapa antibiotik. Pola resistensi antibiotik dapat digunakan dalam membedakan isolat nosokomial. Isolat *S. epidermidis* ditemukan lebih dari 80% resisten terhadap metisilin, seperti *S. aureus*. Isolat *S. epidermidis* yang resisten terhadap metisilin awalnya dapat menggunakan antibiotik golongan kuinolon. Oleh karena penggunaan kuinolon

digunakan secara meluas, menyebabkan ditemukannya *S. epidermidis* yang juga resisten terhadap golongan kuinolon terutama terhadap ciprofloxacin (Raad, Alrahwan, and Rolston 1998). Pendekatan molekuler *S. epidermidis* menunjukkan adanya heteroresistensi terhadap antibiotik vankomisin pada kasus nosokomial pasca bedah saraf. Selain itu, isolat klinis *S. epidermidis* juga menunjukkan resistensi lainnya terhadap rifampisin (Lee *et al.* 2018). Kejadian resistensi ini dapat menyebabkan *S. epidermidis* bermutasi dan semakin sulit untuk dieliminasi. Oleh karena itu, penggunaan antibakteri yang berasal dari bahan alam menjadi satu alternatif pengobatan yang rendah efek samping.

Indonesia kaya akan tanaman obat yang digunakan masyarakat secara tradisional untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Tanaman brotowali (*Tinospora crispa* L.) telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan. Tanaman ini secara historis telah digunakan untuk menyembuhkan penyakit kuning, rematik, demam, malaria, gangguan saluran kemih, diabetes, peradangan, patah tulang, kudis, hipertensi, dan menjaga kesehatan secara keseluruhan (Ahmad, Jantan, and Bukhari 2016). Tanaman brotowali di Kalimantan Tengah dikenal dengan nama tanaman penawar sampai.

T. crispa dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional penyakit malaria (Ramadani *et al.* 2018); diabetes (Thomas, Rajesh, and Kumar 2016); antituberkulosis (Wahyuningrum *et al.* 2017); untuk mengobati asam urat, hipertensi, rematik, demam, dan penambah nafsu makan (Puspitasari *et al.* 2022). Tanaman ini tidak hanya terkenal di Indonesia tapi juga di belahan dunia lain terutama di Asia Tenggara. Di Malaysia, *T. crispa* berpotensi sebagai antibakteri dimana efektivitasnya dapat dilihat dari zona hambat yang dihasilkan terhadap *S. aureus* ATCC 25923 dan *E. coli* ATCC 25922 (Z. A. Zakaria 2011). Di Filipina, batang dan daunnya memiliki efek antimalaria, efektif mengobati berbagai penyakit diare, sakit perut, sakit gigi, radang sendi, radang sendi, dan rematik. Efektifitas *T. crispa* sebagai antibiotik telah teruji secara *in vitro*. Adanya zona hambat menunjukkan adanya aktivitas antibakteri dari ekstrak kasar etanol, air suling, metanol dan kloroform *T. crispa* dengan metode difusi cakram terhadap bakteri *S. pneumoniae*, *E. coli* dan *C. albicans* (Mohammed, Manish, and Dinesh 2012). Ekstrak *T. crispa* menunjukkan penghambatan terhadap bakteri strain *Staphylococcus aureus* (MRSA) yang resisten terhadap Methisilin. Berdasarkan penjabaran terkait potensi dari *T. crispa*, penulis bertujuan untuk mengetahui aktivitas antimikroba ekstrak *T. crispa* terhadap pertumbuhan *S. epidermidis* yang menjadi agen infeksi nosokomial.

MATERIAL DAN METODE

Material

Alat-alat yang digunakan untuk ekstraksi dan uji fitokimia adalah *vacuum rotary evaporator*, timbangan analitik, corong, gelas ukur, gelas erlenmeyer, pipet tetes, pipet ukur, tabung reaksi, kertas saring, aluminium foil, dan batang pengaduk. Alat-alat untuk uji aktivitas antibakteri adalah BSC (*Biological Safety Cabinet*) Kelas I, inkubator aerob, autoklaf, mikroskop, cawan petri, jarum ose, batang L, lampu bunsen, gelas ukur, mikropipet, pinset, paper disk, aluminium foil, vortex mixer, dan jangka sorong.

Adapun bahan yang digunakan yaitu batang penawar sampai (*Tinospora crispa* L.), biakan murni bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya. Bahan yang akan digunakan untuk pengujian adalah aquadest, antibiotik amoxicillin 25 µg, etanol 96%, larutan fisiologis NaCl 0,9%, reagen pewarnaan Gram, *Blood Agar*, *Mueller Hinton Agar*, H₂SO₄ 1%, dan BaCl₂ 1%.

Metode

Pembuatan Ekstrak Etanol Batang Penawar Sampai

Batang penawar sampai seberat 5 kg diambil dari Kota Buntok, Kecamatan Dusun Selatan, Kabupaten Barito Selatan, Kalimantan Tengah. Setelah dibersihkan dengan air, batang penawar sampai diiris tipis-tipis dan dijemur. Selanjutnya, batang digiling menjadi bubuk halus. Serbuk batang penawar sampai diekstraksi dengan metode maserasi (1-3 x 24 jam) dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak kental diperoleh dengan menguapkan seluruh hasil filter di *rotary evaporator* yang selanjutnya dibuatkan menjadi beberapa konsentrasi yaitu 20%, 50%, 75%, dan 100% (Fatimah, Jumar, and Ronny 2021).

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Batang Penawar Sampai

Metode yang digunakan untuk uji aktivitas antibakteri yaitu metode difusi cakram. Suspensi bakteri *Staphylococcus epidermidis* diinokulasikan pada permukaan media MHA sebanyak 0,1 mL dan diratakan menggunakan *cotton swab*. Kertas cakram yang telah direndam selama 15 menit di dalam larutan ekstrak batang penawar sampai dengan berbagai konsentrasi, amoxicillin (25 µg) sebagai kontrol positif, dan kertas cakram yang direndam di aquades sebagai kontrol negatif lalu dimasukkan pada media *Mueller Hinton Agar* yang telah diinokulasi bakteri uji. Cawan petri diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C dan dilakukan pengulangan sebanyak 4 kali. Zona bening yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong (Pratiwi and Wardaniati 2017).

HASIL

Tanaman Penawar Sampai

Tanaman penawar sampai dalam penelitian ini diperoleh dari Kota Buntok, Kecamatan Dusun Selatan, Kabupaten Barito Selatan, Kalimantan Tengah. Batang tua *T. crista* berdaging, dengan tuberkel tumpul yang menonjol, sedangkan batang muda agak berdaging, kulit arinya tipis, bermembran, kecoklatan, dan gundul. Daunnya besar, berbentuk hati, panjang 6–12 cm dan lebar 7–12 cm. Tangkai daunnya gundul dan panjangnya 5–15 cm (Gambar 1).

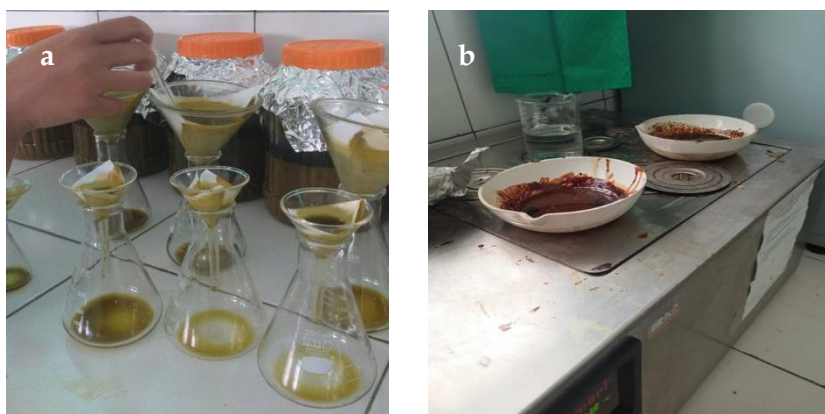


Gambar 1. Tanaman Penawar Sampai (*Tinospora crista* L.)

Helaian daun agak berdaging, kedua permukaannya gundul dan sangat halus saat dikeringkan. *T. crista* memiliki akar udara yang panjang, berserabut (Haque *et al.*, 2023).

Ekstraksi Batang Penawar Sampai

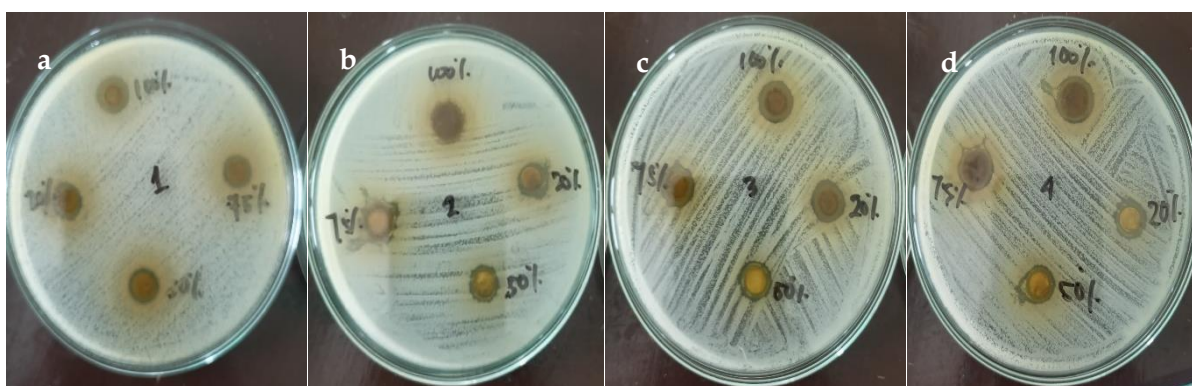
Batang tanaman penawar sampai diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 90% dan diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga menghasilkan ekstrak kental (Gambar 2).



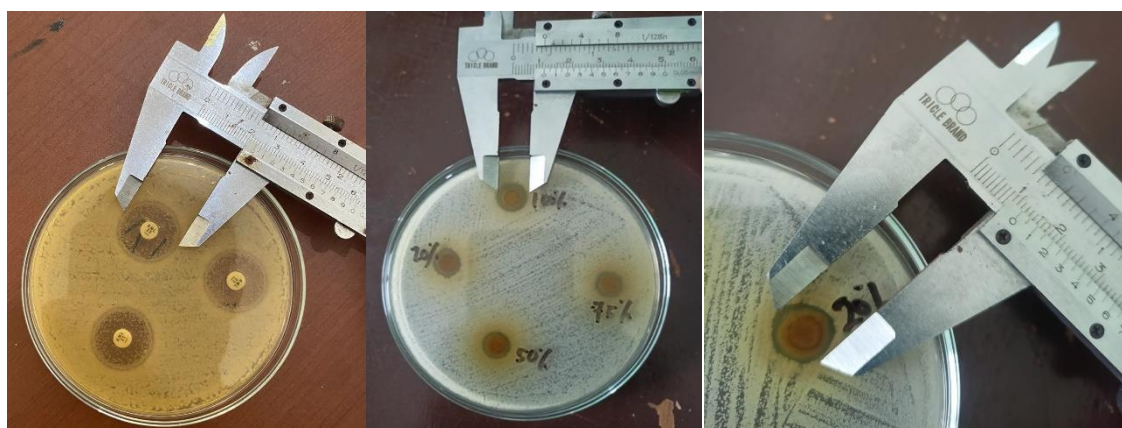
Gambar 2. Proses Ekstraksi Penawar Sampai (a) Penyaringan Maserat dari Hasil Ekstraksi; (b) Pengeringan Ekstrak Kental.

Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Penawar Sampai terhadap *S. epidermidis*

Uji antibakteri dalam penelitian ini menggunakan metode difusi cakram. Metodenya dilakukan dengan meletakkan cakram berisi sampel ekstrak penawar sampai pada media yang telah diinokulasikan dengan *S. epidermidis*. Interpretasi positif aktivitas antibakteri dapat ditentukan dengan mengukur diameter zona bening di sekitar cakram dengan menggunakan jangka sorong (Gambar 4). Munculnya zona bening ini menandakan efektivitas antibakteri dalam menekan pertumbuhan *S. epidermidis* (Gambar 3).



Gambar 3. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Penawar Sampai terhadap *S. epidermidis* (a) Pengulangan 1; (b) Pengulangan 2; (c) Pengulangan 3; (d) Pengulangan 4.



Gambar 4. Zona Hambat Ekstrak Etanol Penawar Sampai terhadap *S. epidermidis*

Pengujian antibakteri ekstrak penawar sampai dilakukan dengan membandingkan diameter zona hambat dalam berbagai konsentrasi ekstrak (20%, 50%, 75% dan 100%) dengan 4 kali pengulangan. Pengujian ini menggunakan kontrol positif amoxicilin 25 µg dan kontrol negatif akuades steril. Berdasarkan data pada tabel 1, didapatkan hasil diameter zona hambat pada konsentrasi ekstrak 20%, 50%, 75%, dan 100% berturut-turut 4,03 mm, 3,575 mm, 5,8 mm, dan 8,025 mm. Zona hambat terkecil muncul pada konsentrasi 20% dan terbesar pada

100%. Perlakuan kontrol positif menghasilkan zona hambat 10,4 mm dan kontrol negatif dengan akuades tidak memunculkan zona hambat.

Tabel 1. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri

Konsentrasi Sampel	1 (mm)	2 (mm)	3 (mm)	4 (mm)	Rata-rata (mm)	Standar Deviasi
20%	4,00	3,60	4,00	4,52	4,030	0,37
50%	3,45	3,40	3,95	3,50	3,575	0,25
75%	7,20	5,40	4,40	6,20	5,800	1,18
100%	9,00	7,60	6,60	8,90	8,025	1,14
K-	-	-	-	-	-	-
K+	16,30	16,10	16,50	16,30	16,300	0,16

Keterangan:

K- = kontrol negatif akuades

K+ = kontrol positif amoxicilin 25µg

PEMBAHASAN

Ekstrak batang penawar sampai pada penelitian ini diekstraksi menggunakan pelarut etanol. Ekstraksi tanaman dapat dilakukan dengan berbagai jenis pelarut seperti etil asetat, metanol, n-heksan dan senyawa lainnya yang disesuaikan dengan tujuan penelitiannya. Penelitian ini menggunakan pelarut etanol karena etanol senyawa yang paling umum digunakan, mudah ditemukan, tidak beracun, dan efektif dalam berbagai reaksi dengan senyawa polar maupun semi polar. Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah teknik maserasi tanpa adanya pemanasan dengan tujuan agar kandungan senyawa aktif dalam sampel uji tidak rusak.

Pengujian aktivitas antibakteri tanaman penawar sampai dilakukan dengan metode difusi cakram. Metode difusi cakram merupakan metode yang relatif mudah, tidak membutuhkan waktu lama dan relatif terjangkau. Interpretasi berupa zona hambat yang terbentuk diukur untuk mengetahui kemampuan ekstrak penawar sampai dalam menekan pertumbuhan *S. epidermidis*. Zona hambat paling besar didapatkan pada ekstrak penawar sampai dengan konsentrasi 100% menghasilkan diameter 8,025 mm, sedangkan zona hambat terkecil pada konsentrasi 40% sebesar 3,575 mm. Konsentrasi 20% menjadi konsentrasi terendah yang mampu menekan pertumbuhan *S. epidermidis* pada medium uji sebesar 4,03 mm. Hasil pada kontrol positif adalah 10,45 mm sedangkan pada kontrol negatif tidak dihasilkan zona hambat.

Kontrol positif yang digunakan pada penelitian ini adalah amoxicillin. Amoxicillin adalah golongan antibiotik spektrum luas yang dapat menekan pertumbuhan mikroba baik dari golongan bakteri Gram positif dan Gram negatif. Amoxicillin dinyatakan sensitif apabila diameter zona hambat <14 mm, dinyatakan intermediet apabila diameter 14 mm, dan dinyatakan resisten apabila zona hambat >17 mm. Mekanisme kerja amoxicillin terhadap bakteri adalah dengan merusak sintesis protein (Maida and Lestari 2019). Pada penelitian ini

dihasilkan zona hambat 16,30 mm yang menunjukkan amoxicillin masih dalam kategori sensitif terhadap *S. epidermidis*.

Kemampuan ekstrak penawar sampai dalam menekan pertumbuhan *S. epidermidis* ini karena tanaman penawar sampai mengandung beragam senyawa bioaktif yang potensial. Penelitian Salbilah, Fudholi, and Mardiyanti (2023), membuktikan bahwa ekstrak batang brotowali/penawar sampai mengandung flavanoid, alkaloid, saponin, tanin dan terpenoid. Tidak hanya itu, penelitian lain oleh Rahman, Rahman, and Chowdhury (2020), menunjukkan penawar sampai mengandung senyawa bioaktif lainnya seperti glikosida flavon, triterpen, diterpen, glikosida diterpen, furanoditerpenoid, sterol, lignan, dan berbagai senyawa bioaktif lainnya.

Setiap senyawa bioaktif memiliki mekanisme tersendiri dalam menekan pertumbuhan mikroorganisme. Mekanisme flavonoid sebagai antibakteri adalah mengganggu metabolisme energi, merusak protein dan membran sel bakteri sehingga sel bakteri lisis dan mati (Sapara and Waworuntu 2016). Mekanisme tanin sebagai antibakteri adalah dengan membentuk kompleks hidrofobik dan menonaktifkan enzim dan protein transpor sehingga pertumbuhan bakteri terganggu dan mati (Rahmawati, Mayasari, and Narsa 2020). Mekanisme saponin sebagai antibakteri adalah merusak membran sitoplasma, merusak protein sel bakteri, bereaksi dengan protein transmembran bakteri, membentuk ikatan polimer kuat sehingga protein transmembran bakteri akan rusak. Kerusakan protein tersebut menjadikan permeabilitas membran sel bakteri menurun dan pertumbuhan sel bakteri terhambat dan mati (Tilarso *et al.* 2021; Rahmawati, Mayasari, and Narsa 2020). Penemuan adanya aktivitas antibakteri dari ekstrak penawar sampai terhadap *S. epidermidis* pada penelitian ini adalah yang pertama kali dilaporkan hingga saat ini. Mekanisme amoxicillin dalam menekan pertumbuhan mikroba adalah dengan merusak sintesis protein, mekanisme ini mirip dengan mekanisme bioaktif flavanoid dan saponin yang menargetkan protein bakteri. Kemiripan mekanisme ini dapat menjadi suatu dasar baru dalam penemuan antibakteri yang bersumber dari bahan alam yang mekanismenya mirip seperti antibiotik amoxicillin yang terbukti secara klinis.

Efektivitas ekstrak penawar sampai yang telah diteliti sebelumnya terhadap spesies bakteri lainnya seperti *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, dan *Vibrio parahaemolyticus* (Z. A. Zakaria 2011; Mohammed, Manish, and Dinesh 2012; Alalusi *et al.*, 2010). Ekstrak batang penawar sampai dengan konsentrasi ekstrak sebesar 25% dapat menekan pertumbuhan *E. coli* dan *S. aureus* (Sahrul and Kausar, 2022). Sediaan gel ekstrak batang penawar sampai menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acne* yang menjadi penyebab timbulnya jerawat pada permukaan kulit (Salbilah, Fudholi, and Mardiyanti, 2023). Ekstrak etanol dan etil asetat batang penawar sampai dapat menghambat pertumbuhan *E. coli* Patogenik (EPEC). Ekstrak alkohol menunjukkan efektivitasnya pada

konsentrasi 60% sedangkan ekstrak etil asetat menunjukkan aktivitas antibakteri yang tidak jauh berbeda antara konsentrasi ekstrak 20 %, 40% dan 60% (Fathmah and Pujiyanto, 2019).

Selain memiliki potensi dalam ekstrak tunggal, ekstrak penawar sampai juga banyak diujikan dengan formulasi kombinasi tanaman lain. Ekstrak penawar sampai yang dikombinasikan dengan zeolit dalam sediaan salep berbasis minyak yang diteliti oleh (Susanti, Wahidah, and Viogenta 2020) mampu menghambat pertumbuhan *S. aureus* dan *P. aeruginosa*. Kombinasi ekstrak penawar sampai dan jeringau menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus pyogenes* dengan konsentrasi 2400 mg/ml (Yulia and Setiyabudi 2021). Selain itu, kombinasi *T.crispa* dan *Swietenia mahogani* juga dilaporkan berpotensi sebagai antibakteri terhadap MRSA (*Meticilin Resistant Staphylococcus aureus*) dengan zona hambat 10-20 mm (Al-alusi et al. 2010).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol batang penawar sampai memiliki aktivitas sebagai antibakteri terhadap *S. epidermidis*. Konsentrasi efektif ekstrak batang penawar sampai dalam menekan pertumbuhan *S. epidermidis* adalah pada konsentrasi ekstrak 20%.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Waqas, Ibrahim Jantan, and Syed N. A. Bukhari. 2016. "Tinospora Crispa (L.) Hook. f. & Thomson: A Review of Its Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Aspects." *Frontiers in Pharmacology* 7 (March). <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00059>.
- Fathmah, Ema Nuzula, Sri Pujiyanto, and Budi Raharjo. 2019. "Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Etil Asetat Batang Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa*, L. Miers) terhadap Bakteri Escherichia coli Enteropatogenik (EPEC) Penyebab Penyakit Diare." *Bioma* 2 (1): 1-8. <https://doi.org/10.14710/bioma.21.1.1-8>.
- Fatimah, Siti, Jumar Jumar, and Mulyawan Ronny. 2021. "Uji Efektivitas Ekstrak Batang Brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers.) pada Hama Padi Wereng Batang Coklat (*Nilaparvata lugens* Stal.) dalam Skala Rumah Kaca." *Agrotrop: Jurnal Ilmu-Ilmu Pertanian (Journal of Agricultural Science)* 19 (1): 19-26. <https://doi.org/10.32528/agrotrop.v19i1.4308>.
- Al-alusi N.T, Kadir F.A, Ismail S, Abullah M.A. 2010. "In Vitro Interaction of Combined Plants- *Tinospora Crispa* and *Swietenia mahogani* against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)." *African Journal of Microbiology Research* 4 (21): 2309-2312. <https://doi.org/10.5897/AJMR>.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Pedoman Pelaksanaan Kewaspadaan Universal di Pelayanan Kesehatan, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.

- Lee, Jean Y. H., Ian R. Monk, Anders Gonçalves Da Silva, Torsten Seemann, Kyra Y. L. Chua, Angela Kearns, Robert Hill, et al. 2018. "Global Spread of Three Multidrug-Resistant Lineages of *Staphylococcus epidermidis*." *Nature Microbiology* 3 (10): 1175–85. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0230-7>.
- Maida, Surah, and Kinanti Ayu Puji Lestari. 2019. "Aktivitas Antibakteri Amoksisilin Terhadap Bakteri Gram Positif dan Bakteri Gram Negatif." *Jurnal Pijar Mipa* 14 (3): 189–91. <https://doi.org/10.29303/jpm.v14i3.1029>.
- Mohammed, Asif Iqbal Chittur, Gunjan Manish, and Chellappan Kumar Dinesh. 2012. "Antimicrobial Activity of *Tinospora crispa* Root Extracts." *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy* 3 (3): 417–419. Research Article www.ijrap.net.
- Nguyen, Thuan H., Matthew D. Park, and Michael Otto. 2017. "Host Response to *Staphylococcus Epidermidis* Colonization and Infections." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 7 (March). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00090>.
- Pratiwi, Denia, and Isna Wardaniati. 2017. "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Propolis Lebah Trigona (*Trigona* Spp) terhadap *Propionibacterium acnes* Penyebab Jerawat." *JOPS (Journal of Pharmacy and Science)* 1(1): 9–14. <https://doi.org/10.36341/jops.v1i1.369>.
- Puspitasari, Renny Novi, Sri Agus Sudjarwo, Agung Pranoto, and Achmad Basori. 2022. "Antioxidant Activity of *Tinospora Crispa* Extracted with Different Ethanol Solvents." *Bali Medical Journal* 11 (3): 1107–10. <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i3.3467>.
- Raad, Issam, Amin Alrahwan, and Kenneth Rolston. 1998. "*Staphylococcus Epidermidis* : Emerging Resistance and Need for Alternative Agents." *Clinical Infectious Diseases* 26 (5): 1182–87. <https://doi.org/10.1086/520285>.
- Rahman, Mariam, Md Hasanur Rahman, and Tofail Ahmad Chowdhury. 2020. "Phytochemical and Biological Activity Studies of *Tinospora Crispa* Stem." *Dhaka University Journal of Science* 68 (2): 167–70. <https://doi.org/10.3329/dujs.v68i2.54616>.
- Rahmawati, Ayu, Dewi Mayasari, and Angga Cipta Narsa. 2020. "Kajian Literatur: Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* L.)." *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* 12 (December): 117–24. <https://doi.org/10.25026/mpc.v12i1.401>.
- Ramadani, Arba P., Lucie Paloque, Hugo Belda, Hady Anshory Tamhid, Masriani, Jumina, Jean-Michel Augereau, et al. 2018. "Antiprotozoal Properties of Indonesian Medicinal Plant Extracts." *Journal of Herbal Medicine* 11 (March):46–52. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2017.06.004>.
- Salbilah, Ela, Achmad Fudholi, and Siti Mardiyanti. 2023. "Formulation, and Antibacterial Activity Test of Brotowali Stem Extract Gel (*Tinospora crispa* L.) with Triethanolamine Variations against *Propionibacterium acnes* Bacteria." *Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika* 1 (2): 104–112. <https://doi.org/10.35760/jff.2023.v1i2.8739>.

- Sapara, Thresia U, and Olivia Waworuntu. 2016. "Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pacar Air Terhadap Pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*." 5 (4).
- Siciliano, Valentina, Rosa Anna Passerotto, Marta Chiuchiarelli, Gabriele Maria Leanza, and Veronica Ojetti. 2023. "Difficult-to-Treat Pathogens: A Review on the Management of Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis*." *Life* 13 (5): 1126. <https://doi.org/10.3390/life13051126>.
- Susanti, Laila, Lilik Koernia Wahidah, and Pratika Viogenta. 2020. "Formulasi Salep Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Kombinasi Zeolit Alam Lampung (ZAL) sebagai Penstabil Sediaan Antibakteri *Staphylococcus aureus*." *Jurnal Pharmascience* 7 (1): 9. <https://doi.org/10.20527/jps.v7i1.8086>.
- Thomas, Alex, E. K. Rajesh, and D. Suresh Kumar. 2016. "The Significance of *Tinospora crispa* in Treatment of Diabetes Mellitus." *Phytotherapy Research* 30 (3): 357-66. <https://doi.org/10.1002/ptr.5559>.
- Tilarso, Dara Pranidya, Afidatul Muadifah, Windu Handaru, Putri Indah Pratiwi, and Mursyidah Lathifatul Khusna. 2021. "Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Daun Sirih dan Belimbing Wuluh dengan Metode Hidroekstraksi." *Chempublish Journal* 6 (2): 63-74. <https://online-journal.unja.ac.id/chp/article/view/21736>.
- Wahyuningrum, Retno, Ritmaleni Ritmaleni, Tatang Irianti, Subagus Wahyuono, Takushi Kaneko, and Titik Nuryastuti. 2017. "Antituberculosis Activity of Brotowali (*Tinospora crispa*) Extract and Fractions against *Mycobacterium tuberculosis* using Microplate Alamar Blue Assay Method." *Majalah Obat Tradisional* 22 (2): 124. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.27925>.
- Yulia, Nunung, and Lulu Setiyabudi. 2021. "Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Jeringau dan Brotowali terhadap *Streptococcus pyogenes*." *Prosiding Seminar Nasional dan Diseminasi Penelitian Dosen* 1 (1).
- Z. A. Zakaria, M. L. Zakaria, Zulkhairi Amom, and Mohd Nasir Mohd Desa. 2011. "Antimicrobial Activity of the Aqueous Extract of Selected Malaysian Herbs." *African Journal of Microbiology Research* 5 (30): 5379-5383. <https://doi.org/10.5897/AJMR11.874>.