

Tinjauan Pustaka

Review: Studi Kandungan Fitokimia dan Potensi Antibakteri Ekstrak Rimpang Temulawak Secara *in Vitro* dengan Metode Mikrodilusi

Ni Putu Ananda Eka Putri¹, Ni Putu Eka Leliqia^{2*}

¹Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana,

²Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana,

eka_leliqia@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) sudah terbukti memiliki berbagai aktivitas farmakologi, termasuk sebagai antibakteri. Aktivitas tersebut pada tanaman dapat dipengaruhi oleh senyawa kimia yang terkandung di dalamnya. Artikel ulasan ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa yang terkandung dan aktivitas antibakteri ekstrak rimpang temulawak dengan metode pengujian mikrodilusi. Pencarian literatur dilakukan melalui *database Google Scholar* serta *PubMed*, dan diperoleh 39 artikel ilmiah (*original article*) berdasarkan kriteria yang telah ditentukan. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa ekstrak rimpang temulawak terbukti sangat aktif dan memiliki potensi sebagai antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan negatif. Pada bakteri Gram positif, fraksi n-heksana dari ekstrak etanol terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus epidermidis* dan *Corynebacterium tuberculostearicum* dengan nilai KHM sebesar 0,024 µg/mL dan 0,049 µg/mL. Pada bakteri Gram negatif, senyawa xanthorrhizol yang diisolasi dari rimpang temulawak terbukti memiliki aktivitas antibakteri tertinggi pada *Vibrio parahaemolyticus* dengan nilai KHM sebesar 8 µg/mL. Kandungan kimia dalam rimpang temulawak selain xanthorrhizol yang juga diduga berperan terhadap aktivitas antibakterinya diantaranya yaitu flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, minyak atsiri, terpenoid, furanodienon, germakron, dan kurkumin.

Kata Kunci– Antibakteri, *Curcuma xanthorrhiza*, fitokimia, mikrodilusi, rimpang temulawak.

1. PENDAHULUAN

Infeksi merupakan berkembangbiakan agen infeksius di dalam tubuh dan salah satu agen tersebut adalah bakteri. Patogenesis infeksi bakteri mencakup inisiasi proses infeksi dan mekanisme yang mengarah pada perkembangan tanda dan gejala penyakit. Karakteristik bakteri yang bersifat patogen meliputi penularan, perlekatan pada sel inang, invasi sel dan jaringan inang, virulensi, serta kemampuan untuk menghindari respon imun inang (Smith, 2022). Infeksi ini biasanya dapat diobati dengan penggunaan antibiotik yang menghambat atau membunuh bakteri penyebab infeksi. Namun penyalahgunaan antibiotik seringkali menimbulkan masalah seperti resistensi bakteri terhadap berbagai jenis antibiotik. Angka kematian yang disebabkan oleh resistensi antimikroba di Indonesia pada tahun 2019 terdapat sebanyak 34.500 kasus (WHO, 2023). Sehingga yang menjadi prioritas utama adalah mencari beberapa alternatif yang mungkin dapat mencegah perkembangan resistensi antibakteri, salah satunya yaitu agen antibakteri yang bersumber dari bahan alami (Nisa, *et al.*, 2023). Agen antibakteri dalam bahan alam diperkirakan menyimpan sejumlah besar molekul bioaktif yang belum ditemukan, terutama pada tanaman (Guedes *et al.*, 2024). Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber agen antibakteri yakni temulawak, khususnya bagian rimpangnya.

Tanaman temulawak atau yang dikenal dengan nama latin *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. biasanya dimanfaatkan sebagai bahan jamu atau obat tradisional di Indonesia. Beberapa penggunaan etnomedisin temulawak yang terbukti secara ilmiah adalah pengobatan untuk penyakit kulit, jerawat, sariawan, keputihan, serta masalah gastrointestinal seperti disentri, diare, ambeien, sembelit, dan masalah sistem pencernaan lainnya, yang diduga terkait dengan aktivitas antibakterinya (Syamsudin *et al.*, 2019; Rahmat *et al.*, 2021). Beberapa studi ilmiah telah membuktikan rimpang temulawak berkhasiat sebagai antibakteri. Parameter uji yang digunakan untuk menentukan potensi aktivitas antibakteri adalah Konsentari Hambat Minimum (KHM) dan zona hambat. Data KHM dapat diperoleh berdasarkan hasil pengujian aktivitas antibakteri dengan metode dilusi, sedangkan data zona hambat dihasilkan berdasarkan pengujian metode difusi (Rahmat *et al.*, 2021). Pada literatur review ini yang akan dibahas lebih lanjut adalah aktivitas antibakteri dari rimpang temulawak berdasarkan hasil pengujian mikrodilusi. Metode tersebut termasuk kedalam metode dilusi. Metode mikrodilusi memiliki kelebihan seperti, sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan metode difusi, memerlukan jumlah sampel yang kecil, serta menghasilkan data yang bersifat semi kuantitatif hingga kuantitatif sehingga nilai KHM dapat ditentukan (Sari *et al.*, 2021).

Literature review ini bertujuan untuk mengkaji berbagai penelitian yang telah dilakukan mengenai aktivitas antibakteri rimpang temulawak secara *in vitro* dengan metode mikrodilusi. Artikel ini juga mendata senyawa kimia yang terkandung dalam rimpang temulawak. Proses pengumpulan dan analisis data dari berbagai sumber pada *literature review* ini, diharapkan dapat memberikan gambaran terkait potensi rimpang temulawak sebagai sumber antibakteri alami.

2. METODE

Penelitian ini dilakukan dengan mengkaji literatur terkait mengenai kandungan kimia dan aktivitas antibakteri rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.), nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM), dan Konsentrasi Bakterisidal Minimum (KBM) dari ekstrak rimpang temulawak. Seluruh data rimpang temulawak yang telah dipublikasi, dikumpulkan melalui *database* artikel ilmiah internasional dan nasional. *Database* ilmiah yang digunakan diantaranya *Pubmed* dan *Google Scholar*. Istilah kata kunci yang digunakan seperti antibakteri, *antibacterial*, *antimicrobial*, *Curcuma xanthorrhiza*, fitokimia, mikrodilusi, dan rimpang temulawak. Publikasi ilmiah yang sesuai dengan kriteria yang telah disebutkan sebelumnya dikutip dalam penelitian ini. Data tersebut kemudian ditabulasi, dianalisis dan dibuat kesimpulannya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tinjauan literatur ini dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa dan aktivitas antibakteri dari ekstrak rimpang temulawak, yang akan dianalisis melalui teknik pengumpulan literatur. Jurnal yang diperoleh berasal dari 30 jurnal internasional dan 9 jurnal nasional. Jurnal ilmiah internasional yang digunakan dalam studi literatur ini beberapa diantaranya telah terindeks scopus dengan kriteria Schimago Q1 sebanyak 9 jurnal, Q2 sebanyak 6 jurnal, Q3 sebanyak 3 jurnal, dan Q4 sebanyak 4 jurnal. Serta jurnal ilmiah nasional yang terindeks SINTA 2 sebanyak 1 jurnal, SINTA 3 sebanyak 5 jurnal, dan SINTA 4 sebanyak 3 jurnal. Artikel atau jurnal sesuai dengan kriteria inklusi berjumlah 39 jurnal yang diambil untuk

selanjutnya dianalisis. Rimpang temulawak mengandung komponen metabolit primer maupun sekunder dengan berbagai khasiat, salah satunya sebagai antibakteri. Kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai antibakteri pada ekstrak yang diperoleh dapat menunjukkan hasil yang berbeda yang disebabkan oleh pemilihan metode dan pelarut yang digunakan pada saat proses ekstraksi (Utami, 2022).

3.1 Data Skrining Fitokimia Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.)

Skrining fitokimia merupakan metode yang digunakan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder dalam bahan alam. Proses ini adalah langkah awal yang memberikan gambaran tentang kandungan senyawa tertentu dalam bahan yang diteliti. Berdasarkan tujuannya, skrining fitokimia dapat dilakukan dengan metode kualitatif, semi-kuantitatif, atau kuantitatif. Pada metode kualitatif, skrining dapat dilakukan menggunakan reagen pereaksi yang diidentifikasi dengan warna tertentu. Hasil skrining fitokimia dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain pemilihan pelarut dan metode ekstraksi. Penggunaan pelarut yang tidak sesuai dapat ekstraksi senyawa aktif yang diinginkan tidak berjalan dengan baik dan sempurna (Kristianti *et al.*, 2008; Ningsih *et al.*, 2020).

Tabel 1. Data Kandungan Senyawa Fitokimia Rimpang Temulawak

Metode Ekstraksi (Pelarut)	Kandungan Senyawa Fitokimia	Pustaka
Hidrodistilasi	Minyak atsiri (α -curcumene, Di-epi- α -cedrene-(I), β -curcumene, S-(-)-camphor, dan (-)-xanthorrhizol)	Suryati <i>et al.</i> , 2021
Hidrodistilasi	Minyak atsiri (komponen utama β -curcumene, α curcumene, camphor, curzerene, dan xanthorrhizol)	Septama <i>et al.</i> , 2022
Maserasi (etanol 96%)	Alkaloid, fenol, saponin, flavonoid, dan triterpenoid	Ngadino <i>et al.</i> , 2018
Maserasi (etanol 96%)	Flavonoid, tanin, dan triterpenoid	Yuandani <i>et al.</i> , 2024
Reflux (etanol 96%)	Kurkumin, desmetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, minyak atsiri, dan xanthorrhizol	Sukandar <i>et al.</i> , 2015
Maserasi (etanol 95%)	Terpenoid, saponin, fenol, alkaloid, dan flavonoid	Halim <i>et al.</i> , 2012
Reflux (etanol 90%)	Flavonoid, tanin, kuinon, saponin, dan steroid	Sukandar <i>et al.</i> , 2016
Maserasi (etanol)	Kurkuminoid, polifenol, flavonoid, kuinon, dan steroid/triterpenoid	Marliani <i>et al.</i> , 2021
Maserasi (fraksi etil asetat dari ekstrak etanol absolut)	Xanthorrhizol	Lee <i>et al.</i> , 2008
Maserasi (fraksi n-heksan dari ekstrak etanol)	Xanthorrhizol dan kurkumin	Sidek <i>et al.</i> , 2023
Maserasi (fraksi n-heksan dari ekstrak aseton)	Furanodienon	Diastuti <i>et al.</i> , 2013
Metode Ekstraksi (Pelarut)	Kandungan Senyawa Fitokimia	Pustaka

Metode Ekstraksi (Pelarut)	Kandungan Senyawa Fitokimia	Pustaka
Maserasi (fraksi n-heksan dari ekstrak aseton)	Germakron	Diastuti <i>et al.</i> , 2016

Berdasarkan data pada tabel 1, diketahui bahwa metode ekstraksi dan pelarut yang digunakan dapat memberikan pengaruh terhadap hasil kandungan fitokimia yang diperoleh. Metode ekstraksi berdasarkan ada atau tidaknya pemanasan dibagi menjadi dua jenis, yakni metode panas (reflux, dekokta, sokletasi, hidrodistilasi) dan metode dingin (maserasi, perkolasi) (Zhang *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil studi literatur yang diperoleh (tabel 1), metode yang umum digunakan yakni maserasi, refluks, dan hidrodistilasi.

Maserasi merupakan salah satu metode yang paling sederhana dan banyak digunakan. Metode maserasi dilakukan dengan menuangkan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang telah terisi serbuk simplisia tanaman. Wadah kemudian ditutup dan disimpan yang pada suhu kamar. Proses maserasi ini dapat dihentikan jika konsentrasi senyawa yang ada di dalam pelarut dengan yang ada di dalam tanaman telah mencapai kesetimbangan (Abubakar dan Haque, 2020). Metode maserasi merupakan metode yang sesuai digunakan jika senyawa kimia yang terkandung di dalam tumbuhan tidak tahan dengan panas (termolabil) (Julianto, 2019). Kelebihan dari metode maserasi yakni metode yang praktis, tidak memerlukan pemanasan, dan relatif menggunakan pelarut dalam jumlah yang sedikit. Kelemahan dari metode maserasi yakni waktu yang diperlukan relatif lebih lama (Putra *et al.*, 2014). Metode refluks adalah metode ekstraksi padat cair yang dilakukan pada suhu konstan, dengan penguapan dan kondensasi pelarut yang berlangsung berulang-ulang selama periode waktu tertentu, tanpa menyebabkan kehilangan pelarut (Doloking *et al.*, 2023). Dalam metode refluks sampel dicampurkan dengan pelarut ke dalam labu yang kemudian dihubungkan dengan kondensor. Metode refluks memiliki kelebihan seperti pelarut yang digunakan lebih sedikit, dan waktu yang diperlukan juga lebih singkat jika dibandingkan dengan metode maserasi (Putra *et al.*, 2014), namun metode ini tidak sesuai jika digunakan untuk menyari senyawa kimia yang memiliki sifat tidak tahan panas/termolabil (Zhang *et al.*, 2018). Metode hidrodistilasi umum digunakan untuk mengisolasi kandungan senyawa minyak atsiri yang terkandung dalam sampel uji seperti pada rimpang temulawak. Metode ini juga sering digunakan untuk memperoleh isolat bahan alam yang tidak larut dalam air dan memiliki titik didih yang tinggi (Doloking *et al.*, 2023). Selain itu metode hidroddestilasi juga memiliki kelebihan lainnya seperti prosesnya yang sederhana, metode yang mudah untuk dilakukan, serta biaya yang diperlukan lebih sedikit dengan hasil minyak atsiri yang banyak (Asbahani *et al.*, 2015). Namun terdapat kekurangan dari metode tersebut yaitu waktu yang diperlukan cukup lama dengan energi yang diperlukan besar dan dapat menyebabkan hilangnya senyawa volatil selama proses ekstraksi berlangsung (Mierza *et al.*, 2023). Pemanfaatan berbagai jenis metode ekstraksi seperti metode panas dan metode dingin akan memberikan pengaruh terhadap efektivitas dan aktivitas dari senyawa yang tersari. Hal tersebut dapat terjadi karena penggunaan panas dapat menyari lebih banyak senyawa aktif, tetapi stabilitas dari senyawa tersebut dapat dipengaruhi (Sari *et al.*, 2021).

Pelarut dengan kepolaran rendah umumnya digunakan untuk memperoleh/mengisolasi kandungan minyak atsiri dari tanaman, selain menggunakan teknik khusus seperti metode hidrodistilasi (Sinha *et al.*, 2022). Sebagian besar golongan minyak atsiri merupakan golongan

senyawa organik terpenoid yang bersifat lipofil/larut dalam minyak (Heliawati, 2018). Pada tabel 1, terlihat bahwa xanthorhizol, furanodienon, dan germakron yang termasuk golongan terpenoid, diperoleh dari hasil fraksinasi ekstrak rimpang temulawak menggunakan pelarut non polar yaitu n-heksan (Sidek *et al.*, 2023; Diastuti *et al.*, 2013; Diastuti *et al.*, 2016).

3.2 Data Aktivitas Antibakteri Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif

Berdasarkan hasil studi literatur yang disajikan pada tabel 2 dan tabel 3, rimpang temulawak menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Pengujian aktivitas antibakteri rimpang temulawak memberikan hasil berupa KHM (Kadar hambat Minimum) yang berbeda-beda pada setiap ekstrak yang digunakan. Perbedaan kekuatan dari aktivitas antibakteri berdasarkan nilai KHM tersebut, dapat dipengaruhi oleh jenis pelarut saat ekstraksi, metode ekstraksi, dan jenis bakteri uji (Abdalla *and* Abdallah, 2018).

Pelarut yang digunakan mempengaruhi keberhasilan ekstraksi senyawa bioaktif. Pelarut tersebut harus memiliki toksisitas yang rendah, memiliki kemampuan untuk mengawetkan, mampu meningkatkan penyerapan ekstrak, dapat diuapkan pada suhu rendah, serta mampu menghindari terjadinya disosiasi dan pembentukan kompleks dengan ekstrak (Omeroglu *et al.*, 2019). Untuk mengekstrak molekul/senyawa polar dan non-polar, biasanya digunakan pelarut yang memiliki sifat yang sesuai dengan senyawa tersebut baik bersifat polar maupun non-polar. Berdasarkan polaritasnya, pelarut yang digunakan pada tabel 2 dan 3 dapat diurutkan dari yang paling tinggi polaritasnya hingga yang paling rendah polaritasnya sebagai berikut air > etanol > aseton > n-heksana (Abubakar dan Haque, 2020). Pelarut polar akan menarik senyawa kimia yang bersifat hidrofilik sedangkan pelarut yang lebih non polar akan menarik senyawa dengan sifat hidrofobik (Efendi *and* Hertiani., 2013). Sifat senyawa tersebut juga diduga akan mempengaruhi kemampuannya dalam menghambat bakteri Gram positif dan negatif. Data pada tabel 2 dan 3 menunjukkan bahwa ekstrak yang diekstraksi dengan pelarut polar memiliki aktivitas yang lebih baik pada bakteri Gram positif dibandingkan bakteri Gram negatif. Dinding sel bakteri Gram positif tersusun atas komponen asam lipoteikoat dan asam teikoat yang bersifat polar. Oleh karena itu, senyawa kimia yang bersifat polar dapat berinteraksi dengan komponen-komponen yang juga bersifat polar. Hal ini yang membuat senyawa polar lebih efektif menembus dinding sel bakteri Gram positif (Sulaiha *et al.*, 2022).

Metode ekstraksi juga dapat berpengaruh terhadap hasil pengujian antibakteri ekstrak rimpang temulawak. Metode ekstraksi yang berbeda dapat menghasilkan konsentrasi senyawa aktif yang berbeda dalam ekstrak. Senyawa aktif tersebut mungkin memiliki aktivitas antibakteri yang berbeda, sehingga nilai dari KHM yang diperoleh juga berbeda (Purwanti, 2022). Septama *et al.* (2022) menggunakan metode hidrodistilasi untuk memperoleh kandungan minyak atsiri dari rimpang temulawak. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa minyak atsiri memperlihatkan aktivitas antibakteri yang lebih baik dari ekstrak etanol yang diperoleh melalui metode maserasi, seperti yang dilaporkan dalam Marliani *et al.* (2021). Proses fraksinasi atau pemisahan lebih lanjut dari suatu ekstrak juga umumnya dilakukan untuk meningkatkan kandungan senyawa target. Tujuan utamanya adalah untuk menghasilkan fraksi yang diperkaya dengan konstituen aktif dan menghilangkan senyawa yang tidak diinginkan untuk menghasilkan produk semi-murni (Ali *et al.*, 2019). Sidek *et al.* (2023) membuktikan hal tersebut pada penelitiannya, dimana terdapat perbedaan aktivitas antibakteri antara ekstrak dan

hasil fraksinasi dari ekstrak tersebut. Hanya fraksi n-heksan yang menunjukkan aktivitas antibakteri, sedangkan kedua fraksi lainnya yaitu fraksi etil asetat dan fraksi berair tidak memberikan aktivitas antibakteri pada bakteri uji yang sama. Fraksi n-heksan juga menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan ekstrak awalnya.

Berdasarkan hasil uji antibakteri pada tabel 2 dan 3, diperoleh data bahwa aktivitas terbaik pada bakteri Gram positif ditunjukkan oleh fraksi n-heksan dari ekstrak etanol rimpang temulawak yang menggunakan bakteri uji *Staphylococcus epidermidis* dengan nilai KHM sebesar 0,024 µg/mL dan termasuk kategori sangat aktif. Pada bakteri Gram negatif, senyawa xanthorrhizol memperlihatkan aktivitas terbaik terhadap bakteri uji *Vibrio parahaemolyticus* dengan nilai KHM sebesar 8 µg/mL dan termasuk kategori sangat aktif. Suatu agen antibakteri dengan nilai KHM lebih kecil dari 100 µg/mL dapat dinyatakan sangat aktif (Puvača *et al.*, 2021).

Tabel 2. Data Aktivitas Antibakteri Ekstrak Rimpang Temulawak pada Bakteri Gram Positif dengan Metode Mikrodilusi

Metode Ekstraksi (Pelarut)	Bakteri Gram Positif	Aktivitas Antibakteri		Pustaka
		KHM (µg/mL)	KBM (µg/mL)	
Maserasi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1.600	3.200	Ngadino <i>et al.</i> ,
Maserasi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	-	Yuandani <i>et al.</i> ,
Refluks (Etanol)	MSSA	256	-	Sukandar <i>et al.</i> , 2015
	MRSA	2048	-	
Maserasi (Etanol)	<i>Propionibacterium acnes</i>	32	-	Marliani <i>et al.</i> , 2021
	<i>Staphylococcus aureus</i>	64	-	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	256	-	
Maserasi	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,391	0,391	Sidek <i>et al.</i> , 2023
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0,391	0,391	
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,391	0,195	
	<i>Corybacterium</i>	0,391	0,391	
Hidrodestilasi (Minyak atsiri)	<i>Staphylococcus aureus</i>	31,2	-	Septama <i>et al.</i> ,
	<i>Bacillus subtilis</i>	7,8	-	
Hidrodestilasi (Minyak atsiri)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5.000	-	Suryati <i>et al.</i> ,
	<i>Enterococcus faecalis</i>	10.000	-	

	<i>Staphylococcus aureus</i>	6.250	-	
--	------------------------------	-------	---	--

KHM = konsentrasi hambat minimum; KBM = konsentrasi bunuh minimum; - = tidak terdeteksi

Tabel 2. Data Aktivitas Antibakteri Ekstrak Rimpang Temulawak pada Bakteri Gram Positif dengan Metode Mikrodilusi (Lanjutan)

Metode Ekstraksi (Pelarut)	Bakteri Gram Positif	Aktivitas Antibakteri		Pustaka
		KHM ($\mu\text{g/mL}$)	KBM ($\mu\text{g/mL}$)	
Fraksi N-Heksana dari Ekstrak Etanol (Xanthorrhizol dan Kurkumin)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,024	0,024	Sidek <i>et al.</i> , 2023
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0,098	0,098	
	<i>Corybacterium</i>	0,049	0,049	
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,049	0,049	
Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Etanol	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	Sidek <i>et al.</i> , 2023
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	
	<i>Corybacterium</i>	-	-	
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	-	-	
Fraksi berair dari Ekstrak Etanol	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	Sidek <i>et al.</i> , 2023
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	
	<i>Corybacterium</i>	-	-	
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	-	-	
Furanodienon	<i>Bacillus subtilis</i>	125	125	Diastuti <i>et al.</i> ,
	<i>Staphylococcus aureus</i>	250	250	
Germakron	<i>Bacillus subtilis</i>	125	125	Diastuti <i>et al.</i> ,
	<i>Staphylococcus aureus</i>	62,5	62,5	
Xanthorrhizol	<i>Clostridium perfringens</i>	16	32	Lee <i>et al.</i> , 2008
	<i>Staphylococcus aureus</i>	8	16	
	<i>Listeria monocytogenes</i>	8	16	
	<i>Bacillus cereus</i>	8	8	
Xanthorrhizol	<i>Streptococcus mutans</i>	4	-	Philip <i>et al.</i> , 2020

	<i>Streptococcus sanguinis</i>	4-8	-	
--	--------------------------------	-----	---	--

KHM = konsentrasi hambat minimum; KBM = konsentrasi bunuh minimum; - = tidak terdeteksi

Tabel 3. Data Aktivitas Antibakteri Ekstrak Rimpang Temulawak pada Bakteri Gram Negatif dengan Metode Mikrodilusi

Metode Ekstraksi (Pelarut)	Bakteri Gram Negatif	Aktivitas Antibakteri		Pustaka
		KHM ($\mu\text{g/mL}$)	KBM ($\mu\text{g/mL}$)	
Maserasi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250	-	Yuandani <i>et al.</i> ,
Refluks (Etanol)	<i>Shigella sp.</i>	128	2.048	Sukandar <i>et al.</i> ,
Hidrodestilasi	<i>Escherichia coli</i>	125	-	Septama <i>et al.</i> ,
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250	-	
Xanthorrhizol	<i>Vibrio cholerae</i>	128	-	Kim <i>et al.</i> , 2019
	<i>Salmonella enterica serovar</i>	>128	-	
	<i>Escherichia coli</i>	>128	-	
	<i>Salmonella enterica serovar</i>	>128	-	
Xanthorrhizol	<i>Campylobacter jejuni</i>	>500	>500	Lee <i>et al.</i> , 2008
	<i>Escherichia coli</i>	>500	>500	
	<i>Salmonella typhimurium</i>	16	16	
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	8	16	
	<i>Shigella sonnei</i>	>500	>500	
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	>500	>500	
Germakron	<i>Escherichia coli</i>	62,5	62,5	Diastuti <i>et al.</i> ,
	<i>Shigella dysenteriae</i>	125	125	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,6	31,2	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	125	125	
	<i>Salmonella typhi</i>	62,5	62,5	
Furanodienon	<i>Escherichia coli</i>	125	125	Diastuti <i>et al.</i> ,
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	125	125	

KHM = konsentrasi hambat minimum; KBM = konsentrasi bunuh minimum; - = tidak terdeteksi

Pada tabel 1 telah didata senyawa fitokimia yang terdapat dalam rimpang temulawak dari beberapa penelitian. Senyawa kimia yang telah berhasil diisolasi dari rimpang temulawak seperti xanthorrhizol dan kurkumin telah terbukti memiliki aktivitas antibakteri dengan mekanisme kerja tertentu. Xanthorrhizol diketahui dapat mempengaruhi permeabilitas sel mikroba, yang dapat menyebabkan hilangnya molekul intraseluler seperti protein, DNA, RNA, dan ATP. Selain itu senyawa ini juga dapat mempengaruhi integritas dinding sel dan membran sel mikroba, yang berkontribusi pada respons fisiologis mikroba (Lee *et al.*, 2008). Hasil penelitian Philip *et al.* (2020) membuktikan bahwa xanthorrhizol mampu menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* (Tabel 2). Cho *et al.* (2020) telah menemukan bahwa mekanisme kerja dari senyawa tersebut adalah menghambat pembentukan biofilm dari bakteri *S. mutans*. Dalam kedokteran gigi, *S. mutans* merupakan penyebab utama karies gigi di antara bakteri mulut. Glukan adhesif, suatu metabolit dari *S. mutans*, melekat pada permukaan gigi dan menggabungkan berbagai bakteri untuk membentuk biofilm, yang mengakibatkan karies gigi (Lemos *et al.*, 2019).

Pada penelitian Sidek *et al.* (2023), telah terbukti bahwa fraksi n-heksan dari ekstrak etanol rimpang temulawak memiliki aktivitas antibakteri terbaik dibanding ekstrak awal dan fraksi lainnya (Tabel 2). Pada tabel 1, diketahui juga bahwa fraksi n-heksan mengandung senyawa kurkumin selain xanthorrhizol. Banyak peneliti telah melakukan studi mengenai mekanisme kerja kurkumin sebagai antibakteri. Kurkumin dapat menghambat pembelahan sel dengan mengikat tubulin, sehingga bertindak sebagai agen bakteriostatik, mengganggu sintesis protein, dan berinteraksi langsung dengan protein atau enzim. Kurkumin juga telah ditemukan untuk meningkatkan polaritas membran sel, menghancurkan membran sel dan menginduksi lisis sel. Selain itu, kurkumin dapat bergabung dengan dinding sel untuk menghancurkan integritasnya dan dengan demikian mencapai efek bakteriostatik (Zheng *et al.*, 2020).

Golongan senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, minyak atsiri dan terpenoid yang terdeteksi keberadaannya dalam rimpang temulawak (tabel 1) diduga juga mempengaruhi aktivitas antibakteri melalui beberapa kemungkinan mekanisme kerja. Senyawa seperti flavonoid memiliki mekanisme kerja yang kompleks sebagai agen antibakteri. Flavonoid dapat menghambat sintesis DNA dan RNA dalam bakteri, yang mengganggu proses pembelahan dan reproduksi bakteri. Flavonoid juga dapat mempengaruhi integritas membran sitoplasma bakteri yang mengakibatkan kebocoran pada komponen seluler dan mengganggu fungsi vital sel (Xie *et al.*, 2014). Studi terbaru membuktikan mekanisme kerja spesifik dari flavonoid pada bakteri Gram positif. Yuan *et al.* (2021) mengkonfirmasi bahwa membran sel merupakan lokasi utama flavonoid tanaman yang bekerja pada bakteri Gram-positif, yang meliputi kerusakan lapisan ganda fosfolipid dan kemungkinan melibatkan penghambatan rantai pernapasan. Zhang *et al.* (2023) membuktikan bahwa “quinone pool” merupakan target utama dari mekanisme kerja flavonoid sebagai antibakteri pada bakteri Gram positif. *Quinone pool* selalu menjadi pusat transfer elektron dalam rantai pernapasan bagi sebagian besar bakteri. Kuinon bakteri merupakan senyawa redoks lipofilik yang terlibat dalam peran seluler penting seperti transpor elektron dalam rantai pernapasan (Franza and Gaudu, 2022). Yan *et al.* (2024) melaporkan dalam penelitiannya bahwa kandungan flavonoid dalam tanaman menghambat pertumbuhan bakteri Gram negatif melalui dua mekanisme penting yaitu penghambatan DNA girase maupun aksi pada membran sel, termasuk kerusakan membran dan penghambatan kumpulan kuinon dari rantai pernapasan. Hal ini memperlihatkan bahwa perbedaan efek agen

antibakteri pada bakteri Gram negatif dan Gram positif dikaitkan dengan perbedaan mekanisme kerja antibakteri dan struktur sel bakteri.

Rimpang temulawak termasuk kedalam tumbuhan angiospermae. Sebagian besar alkaloid dengan aktivitas antibakteri dari angiospermae memiliki kerangka kuinolin atau indol dan mekanisme aksi utamanya melibatkan penargetan DNA, topoisomerase, dan membran sitoplasma. Alkaloid membentuk ikatan silang DNA dan ikatan silang DNA-protein, yang menyebabkan mutasi, menghambat topoisomerase I dengan menstabilkan kompleks kovalen enzim-DNA, mengganggu integritas membran sitoplasma yang menyebabkan stres oksidatif diikuti oleh penghentian siklus sel dan apoptosis (Sulaiman, *et al.*, 2022). Senyawa alkaloid juga diketahui dapat mengganggu proses sintesis protein dalam sel bakteri dengan mengikat ribosom, sehingga menghambat translasi mRNA menjadi protein, hal tersebut dapat mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi sel bakteri (Cushnie *et al.*, 2014).

Senyawa tanin yang juga diduga memiliki aktivitas sebagai antibakteri memiliki mekanisme kerja dengan mengkoagulasi protein yang dapat mengganggu integritas sel bakteri dan menghambat pertumbuhan bakteri tersebut (Tomiyama *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian Halim *et al.* (2012) saponin diduga memiliki aktivitas antibakteri dengan mekanisme kerja mempengaruhi pertumbuhan membran sel bakteri. Minyak atsiri mengandung terpen sebagai komponen utama, dan sebagian besar termasuk ke dalam golongan terpenoid. Selain itu, germakron, furanodienon, dan xanthorrhizol yang juga terkandung dalam rimpang temulawak dan telah terbukti aktivitas antibakterinya juga termasuk ke dalam golongan senyawa terpenoid (Tabel 1, 2, dan 3). Terpenoid diketahui memiliki beberapa mekanisme kerja sebagai antibakteri diantaranya yaitu merusak membran sel, menghambat produksi ATP dan enzim yang terlibat dalam produksi ATP tersebut, serta menghambat sintesis protein (Huang *et al.*, 2022). Terpenoid menggunakan sifat lipofiliknya untuk menghancurkan membran sel bakteri. Terpenoid dapat menembus lapisan ganda fosfolipid bakteri dan berdifusi ke dalam yang menyebabkan kerusakan membran sel, sehingga zat-zat penting seperti protein dan enzim dalam sel bakteri akan hilang, diikuti dengan kematian bakteri (Nazzaro *et al.*, 2013).

4. KESIMPULAN

Rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terbukti mempunyai aktivitas sebagai antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Ekstrak, fraksi, dan senyawa hasil isolasi dari rimpang temulawak memiliki aktivitas yang bervariasi kekuatannya dilihat berdasarkan nilai KHMnya. Fraksi n-heksan dari ekstrak etanol rimpang temulawak yang terdeteksi mengandung xanthorrhizol dan kurkumin diketahui menunjukkan aktivitas antibakteri tertinggi pada bakteri gram positif *Staphylococcus epidermidis* (KHM 0,024 µg/mL). Sedangkan pada bakteri Gram negatif, senyawa xanthorrhizol yang berhasil diisolasi dari rimpang temulawak menunjukkan aktivitas tertinggi pada *Vibrio parahaemolyticus* (KHM 8 µg/mL). Mekanisme kerja xanthorrhizol dan kurkumin secara umum adalah mempengaruhi integritas dinding sel dan membran sel mikroba serta menghambat sintesis protein. Flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, terpenoid, juga diduga berperan terhadap aktivitas antibakteri dari rimpang temulawak. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memahami mekanisme kerja yang tepat dari senyawa-senyawa tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdalla, W. E., and Abdallah, E. M. (2018). Antibacterial activity of ginger (*Zingibera officinale* Rosc.) rhizome: a mini review. *International Journal of Pharmacognosy and Chinese Medicine*, 2(4).
- Abubakar, A. R., and Haque, M. (2020). Preparation of medicinal plants: basic extraction and fraction action procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallide Sciences*, 12(1), 1-10.
- Ali, A., Chua, B. L., and Chow, Y. H. (2019). An insight into the extraction and fractination technologies of the essential oils and bioactive compounds in *Rosmarinus officinalis* L.: past, present, and future. *TrAc Trends in Analytical Chemistry*, 118, 338-351.
- Asbahani, A. E., Miladi, K., Badri, W., Sala, M., Addi, E. H. A., Casabia, H., Mousadik, A. E., Hartmann, D., Jilale, A., Renaud, F. N. R., and Elaissari, A. (2015). Essential oils from extraction to encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 483, 1-2.
- Cushnie, T. P. T., Cushnie, B., and Lamb, A. J. (2014). Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. In *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier, 44(5), 377-386.
- Cho, M. Y., Kang, S. M., Lee, E. S., and Kim, B. I. (2020). Antimicrobial activity of *Curcuma xanthorrhiza* nanoemulsions on *Streptococcus mutans* biofilms. *Biofouling*, 1-9.
- Diastuti, H., Syah, Y. M., Juliawaty, L. D. Singgih, M. (2016). Aktivitas antibakteri seskuiterpen germakron dari rimpang *Curcuma xanthorrhiza*. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, 12(2), 103-111.
- Diastuti, H., Syah, Y. M., Juliawaty, L. D., Singgih, M. (2013). Seskuiterpen furadienon dari rimpang *Curcuma xanthorrhiza* dan aktivitas antibakterinya. *Molekul*, 8(2), 101-110.
- Franza, T. and Gaudu P. (2022). Quinones: more than electron shuttles. *Research in Microbiology*, 173 (6-7), 103953.
- Guedes, B. N., Krambeck, K., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., oliveira, B. P.P., Fathi, F., and Suoto, E. (2024). Natural antibiotics against antimicrobial resistance: sources and bioinspired delivery systems. *Medicine and Public Health*, 1-14.
- Halim, M. R., Tan, M. S. M. Z., Ismail, S., and Mahmud, R. (2012). Standarization and phytochemical studies of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, , 4(3), 606-610.
- Heliawati, L. (2018). *Kimia organik bahan alam*. Bogor, Pascasarjana – UNPAK.
- Huang, W., Wang, Y., Tian, W., Cui, X., Tu, P., Li, J., Shi, S., and Liu, X. (2022). Biosynthesis investigations of terpenoid, alkaloid, and flavonoid antimicrobial agents derived from medical plants. *Antibiotics*, 11(10), 1380.
- Julianto, T. S. (2019). *Fitokimia: Tinjauan metabolit sekunder dan skrining fitokimia*. Yogyakarta, Universitas islam Indonesia.
- Kim, M. S., Kim, H. R., Kim, H., Choi, S. K., Kim, C. H., Hwang, J. K., and Park, S. H. (2019). Expansion of antibacterial spectrum of xanthorrhizol against Gram negatives in combination with PMBN and food-grade antimicrobials. *Journal of Microbiology*, 57, 405-412.
- Kristianti, R., King, T., and Dykes, G. (2008). Comparative evaluation of Methods commonly used to determine antimicrobial susceptibility to plant extracts and phenolic compounds. *Journal of AOAC International*, 91(6): 1423-1429.

- Lee, L. Y., Shim, J. S., Rukayadi, Y., and Hwang, J. K. (2008). Antibacterial activity of Xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. against foodborne pathogens. *Journal of Food Protection*, 71(9), 1926-1930.
- Lemos, J. A., Palmer, S. R., Zeng, L., Wen, Z. T., Kajfasz, J. K., Freires, I. A., Abranches, J., and Brady, L. J. (2019). The Biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiology Spectrum*, 7(1).
- Marliani, L., Sukmawati, I. K., Juanda, D., Anjani, E., and Anggraeni, I. (2021). Penapisan fitokimia, kadar kurkuminoid dan aktivitas antibakteri temu hitam (*Curcuma aeruginosa* (Christm) Roscoe.), temu putih (*Curcuma zedoaria* Roxb.) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). *Herb-Medicine Journal*, 4(1), 57-64.
- Mierza, V., Ravelliani, A., Bara, B. A., Marisah., and Sa'diyyah, N. (2023). Leterature review: isolasi senyawa limonen pada minyak atsiri menggunakan metode uji hidrodestilasi, destilasi uap dan destilasi air-uap. *Jurnal Farmasetis*, 12(1), 15-20.
- Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R., and De Feo, V. (2013). Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*, 6, 1451-1474.
- Ngadino., Setiawan., Koerniasari., Ernawati., and Sudjarwo, S. A. (2018). Evaluation of antimicrobacterial activity of *Curcuma xanthorrhiza* ethanolic extract against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv in vitro. *Veterinary World*, 11(3), 368-372.
- Ningsih, A. W., Hanifa, I., and Hisbiyah, Y. (2020). Pengaruh perbedaan metode ekstraksi rimpang kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap rendemen dan skrining fitokimia. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, 2(2), 96-104.
- Nisa, M., Dar, R. A., Fomda, B. A., and Nazir, R. (2023). Combating food spoilage and pathogenic microbes via bacteriocins: a natural and eco-friendly substitute to antibiotics. *Food Control*, 149.
- Omeroglu, P. Y., Acoglu, B., Ozdal, T., Tamer, C. E., and Copur, O. U. (2019). Extraction techniques for plant based bio-active compounds. In: Swamy, M., Akhtar, M. (Eds), *Natural bio-active compounds*. (pp 465-49). Singapore, Springer.
- Philip, N., Leishman, S., and Bandara, H. (2020). Growth inhibitory effects of antimicrobial natural products against cariogenic and health-associated oral bacterial species. *Oral Health Prev Dent*, 18(3), 537-542.
- Purwanti, A. (2022). Effect of extraction method on antibacterial activity of bandotan leaf (*Ageratum conyzoides* L.) extract. *Pharmacon*, 11(4), 1694-1699.
- Putra, A. A. B., Bogoriani, N. W., Diantariani, N. P., and Sumadewi, N. L. U. (2014). Ekstraksi zat warna alam dari bonggol tanaman pisang (*Musa paradisiaca* L.) dengan metode maserasi, refluks, dan sokletasi. *Jurnal Kimia*, 8(1), 113-119.
- Puvača, N., Milenković, J., Coghill, T. G., Bursić, V., Petrović, A., Tanasković, S. Pelić, M. Pelić, D. L. and Miljković, T. (2021). Antimicrobial activity of selected essential oils against selected pathogenic bacteria: In vitro study. *Antibiotics*, 10(5), 1-14.
- Rahmat, E., Lee, J., and Kang, Y. (2021). Javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.): Ethnobotany, phytochemistry, biotechnology, and pharmacological activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1), 2-15
- Sari, S. M., Dewi, A. M., Safitri, E. I., dan Cut Nuria, M. (2021). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol herba krokot (*Portulaca oleracea* L.) dari beberapa metode ekstraksi. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 8(1).

- Septama, A. W., Tasfiyati, A. N., Kristiana, R., and Jaisi, A. (2022). Chemical profiles of essential oil from Javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) evaluation of its antibacterial and antibiofilm activities against selected clinical isolates. *South African Journal of Botany*, 146, 728-734.
- Sidek, N. A. M., Husain, K., Buang, F., and Said, M. M. (2023). Antiperspirant and antibacterial activities of *Curcuma xanthorrhiza* extract as a potential alternative treatment for hyperhidrosis. *Separations*, 10(6), 2-14.
- Sinha, D., Mukherjee, S., and Chowdhury, S. (2022). Methods of extraction of phytochemicals. In: Singh, A. (Ed), *Isolation, characterization, and therapeutic applications of natural bioactive compounds*. (pp 250-279). USA, IGI Global.
- Smith, C. (2022). Pathogenesis of bacterial infection and its treatment. *Mycobacterial Diseases*, S3, 002.
- Sukandar, E. Y., Kurniati, N. F., Anggadiredja, K., and Kamil, A. (2015). In vitro antibacterial activity of *Kaempferia pandurata* Roxb. and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. extracts in combination with certain antibiotics against MSSA and MRSA. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 108-111.
- Sukandar, E. Y., Kurniati, N. F., and Purnama, A. B. (2016). Anti-dysentery activity of tetracycline in combination with *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. or *Sonchus arvensis* L. *Asian journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(6), 176-178.
- Sulaiha, S., Mustikaningtyas, D., Widiatningrum, T., and Dewi, P. (2022). Senyawa bioaktif *Trichoderma erinaceum* dan *Trichoderma kiningiopsis* serta potensinya sebagai antibakteri. *Life Science*, 11(2), 120-131.
- Sulaiman, M., Jannat, K., Nissapatorn., Rahmatullah, M., Paul, A. K., Pereira, M. L., Rajagopal, M., Suleiman, M., Butler, M. S., Break, M. K. B., Weber, J. F., Wilairatana, P., and Wiart, C. (2022). Antibacterial and antifungal alkaloids from Asian angiosperms distribution, mechanisms of action, structure-activity, and clinical potentials. *Antibiotics*, 11(9), 1146.
- Suryati., Dachriyanus., Jaswir, I., and Yusof, F. (2021). Chemical profiling and antibacterial activity of Javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza*) essential oil on selected wound pathogen. *2nd International Conference on Contemporary and Clinical Pharmacy*, 289-294.
- Syamsudin, R. A. M. R., Perdana, F., Mutiaz, F. S., Galuh, V., Rina, A. P. A., Cahyani, N. D., Aprilia, S., Yanti, R., and Khendri, F. (2019). Temulawak plant (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) as a traditional medicine. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(1), 51-65.
- Tomiyama, K., Mukai, Y., Saito, M., Watanabe, K., Kumada, H., Nihei, T., Hamada, N., and Teranaka, T. (2016). Antibacterial action of a condensed tannin extracted from astringent persimmon as a component of food additive pencil ps-m on oral polymicrobial biofilms. *BioMed Research International*.
- Utami, N., and Damayanti, P. N. (2022). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun selada merah dan daun selada hijau (*Lactuca sativa* L.) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Medical Sains*, 7(2), 273-244.
- Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., and Ren, L. (2014). Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Current Medicinal Chemistry*, 22(1), 132-149.

- Yan, Y., Xia, X., Fatima, A., Zhang, L., Yuan, G., Lian, F., and Wang, Y. (2024). Antibacterial activity and mechanism of plant flavonoids against Gram negative bacteria based on the antibacterial statistical model. *Pharmaceuticals*, 17(3), 292.
- Yuan, G., Guan, Y., Yi, H., Lai, S., Sun, Y., and Cao, S. (2021). Antibacterial activity and mechanism of plant flavonoids to gram-positive bacteria predicted from their lipophilicities. *Scientific Reports*, 11, 10471.
- Yuandani., Septama, A. W., Utami, D. S., Nugraha, S. E., Suftini., Khairunnisa, N. A., Nasution, H. R., and Rizka, R. (2024). Antibacterial, bacteriolytic, antibiofilm, and synergistic effects of *Curcuma* species ethanol extracts with antibiotic against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 13(1), 153-162.
- Zhang, L., Yan, Y., Zhu, J., Xia, X., Yuan, G., Li, S., Deng, B., and Luo, X. (2023). Quinone pool, a key target of plant flavonoids inhibiting gram-positive bacteria. *Molecules*, 28, 4972
- Zhang, Q. W., Lin, L. G., and Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chinese Medicine*, 13(20), 1-26.
- Zheng, D., Huang, C., Huang, H., Zhao, Y., Khana, M. R. U., Zhao, H., and Huang, L. (2020). Antibacterial mechanism of curcumin: a review. *Chemistry and Biodiversity*, 17(8).
- World Health Organization (WHO). (2023). *The burden of antimicrobial resistance (AMR) in Indonesia*. Institute for Health Metrics and Evaluation.