AKTIVITAS ANTIBAKTERI FRAKSI METANOL HERBA

SISIK NAGA (Drymoglossumpiloselloides [L.] Presl.) TERHADAP BAKTERI Escherichia coli DAN Staphylococcus epidermidis

NASKAH PUBLIKASI



Oleh : SEPRA JUASNA PRATIWI NIM. I21111022

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2015

AKTIVITAS ANTIBAKTERI FRAKSI METANOL HERBA SISIK NAGA

(Drymoglossum piloselloides [L.] Presl.) TERHADAP BAKTERI Escherichia coli DAN Staphylococcus epidermidis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas
Tanjungpura Pontianak



Oleh : SEPRA JUASNA PRATIWI I21111022

PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS TANJUNGPURA PONTIANAK 2015

NASKAH PUBLIKASI

AKTIVITAS ANTIBAKTERI FRAKSI METANOL HERBA SISIK NAGA (Drymoglossum piloselloides [L.] Presl.) TERHADAP BAKTERI Escherichia coli DAN Staphylococcus epidermidis

Oleh: SEPRA JUASNA PRATIWI NIM. I21111022

Telah Dipertahankan di Hadapan Panitia Penguji Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak Tanggal: 6 April 2015

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Hariyanto I.H., M.Si., Apt. NIP. 198501062009121009

Penguji I,

Hj. Sri Wahdaningsih, M.Sc., Apt.

NIP, 198111012008012011

Ari Widiyantoro., S.Si., M.Si. NIP.197304012000121001

Penguji II,

Wintari Taurina, M.Sc., Apt. NIP. 198304212008012007

Mengetahui, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

dr. Bambang Sri Nugroho, Sp.PD NIP. 495112181978111001

Lulus tanggal

: 6 April 2015

No. SK Dekan FK Untan

: 1847/UN22.9/DT/2015

Tanggal

: 28 April 2015

AKTIVITAS ANTIBAKTERI FRAKSI METANOL HERBA SISIK NAGA

(Drymoglossum piloselloides [L.] Presl.) TERHADAP BAKTERI Escherichia coli DAN Staphylococcus epidermidis

Sepra Juasna Pratiwi, Hariyanto IH, Ari Widiyantoro Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak

Abstrak: Penyakit infeksi merupakan penyakit dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia. Herba sisik naga (Drymoglossum piloselloides) telah diteliti memiliki aktivitas antibakteri. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui aktivitas antibakteri dan nilai konsentrasi hambat minimum fraksi metanol herba sisik naga terhadap bakteri Escherichia coli dan Staphylococcus epidermidis. Herba sisik naga diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan metanol 96%. Fraksinasi dilakukan dengan cara fraksinasi cair-cair. Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi cakram. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsetrasi fraksi 2,5%;1%;0,5% memiliki zona hambat berturut-turut sebesar $14,16 \pm 2,76$; $10,41 \pm 3,30$; $9,58 \pm 0,94$ mm pada *Escherichia coli* dan $17,00 \pm 10,00$ 3,84; $12,33 \pm 3,35$; $11,16 \pm 2,12$ mm pada Staphylococcus epidermidis. Hasil tersebut berbeda bermakna (P<0,05) terhadap kontrol positif dan kontrol negatif. Fraksi metanol herba sisik naga memiliki nilai konsentrasi hambat minimum yaitu 0,5% dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai antibakteri. Golongan senyawa yang diduga berperan sebagai antibakteri pada herba sisik naga yaituflavonoid, saponin, terpenoid dan tanin.

Kata kunci: antibakteri, *Drymoglossum piloselloides*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*,konsentrasi hambat minimum

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF METHANOLIC FRACTION HERBA SISIK NAGA (Drymoglossum piloselloides [L.] Presl.) AGAINST Escherichia coli AND Staphylococcus epidermidis

Sepra Juasna Pratiwi, Hariyanto IH, Ari Widiyantoro Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak

Abstract: Infectious disease has a high prevalence in Indonesia. *Drymoglossum* piloselloides has studied as the antibacterial agent. The purpose of this study was to determine the antibacterial activity and the minimum inhibitory concentration value of Drymoglossum piloselloides methanol fraction against Escherichia coli and Staphylococcus epidermidis. Drymoglossum piloselloides extracted by maceration using methanol. Fractionation is done by means of liquid-liquid fractionation. Antibacterial activity test performed by disc diffusion method. The results showed that the fraction concentration of 2.5%, 1%, 0.5% had a inhibition zone of $14,16 \pm 2,76$; $10,41 \pm 3,30$; $9,58 \pm 0,94$ mm in *Escherichia coli* and 17,00 \pm 3,84; 12,33 \pm 3,35; 11,16 \pm 2,12 mm in Staphylococcus epidermidis. These results showed significantly different (P<0.05) that compared with the positive control and negative control. Methanol fraction of Drymoglossum piloselloides have minimum inhibitory concentration value of 0.5% and has the potential to be developed as an antibacterial agent. The metabolites group are thought as an antibacterial of *Drymoglossum piloselloides* are flavonoids, saponins, terpenoids and tannins.

Keywords: antibacterial, *Drymoglossum piloselloides*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, minimum inhibitory concentration

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang memiliki prevalensi tinggi di Indonesia meskipun penelitian terhadap penemuan obat antiinfeksi juga berkembang pesat. Adapun penyakit infeksi bakteri yang paling sering terjadi di masyarakat Indonesia salah satunya yaitu diare dan penyakit kulit seperti jerawat. Berdasarkan data kementrian kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2012 penderita diare di Indonesia mencapai 1,45% dan penyakit kulit mencapai 3,16% dari semua jumlah penduduk Indonesia¹.

Bakteri penyebab diare yaitu *Escherichia coli*, sedangkan bakteri penyebab penyakit kulit pada manusia yaitu *Staphylococcus epidermidis*. Terapi pengobatan terhadap infeksi bakteri diaplikasikan dengan penggunaan antibiotik yang saat ini telah banyak menimbulkan permasalahan kesehatan seperti resistensi antibiotik dan timbulnya efek samping yang berbahaya. Sehingga diperlukan penelitian yang menunjang perkembangan obat herbal sebagai obat antibakteri.

Sisik naga merupakan tanaman epifit yang banyak ditemukan merambat di pohon-pohon. Secara empiris, tanaman sisik naga ini telah digunakan di daerah Sintang Kalimantan Barat sebagai campuran bedak wajah. Selain itu berbagai penelitian telah dilakukan yang menunjukkan bahwa ekstrak tanaman ini memiliki aktivitas antibakteri.

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan pengujianaktivitas fraksi metanol herba sisik naga terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*, dengan tujuan untuk menentukan konsentrasi hamabat minimum dan memprediksi golongan senyawa pada fraksi metanol herba sisik nagayang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*.

METODOLOGI

Alat:

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *blender*, *maserator*, *vacuum rotary evaporator*, *water bath*, timbangan analitik, oven, inkubator, pinset, *laminar air flowcabinet*, *autoclave*, alat-alat gelas, penggaris, jarum ose, pH meter, pembakar bunsen.

Bahan:

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi simplisia herba sisik naga, metanol, n-heksan, diklorometan, etil asetat, pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorff, pereaksi Wagner, Besi (III) klorida (FeCl₃), ammonia 1%, asam asetat anhidrida, larutan Kalium hidroksida (KOH) 5%, larutan Natrium klorida (NaCl) 0,9%, Asam sulfat, gelatin 1%, akuades, media Mueller-Hilton Agar (MHA), Dimetil sulfoksida (DMSO), Magnesium (Mg), asam klorida (HCl) pekat, asam sulfat (H₂SO₄) pekat, kloroform (CHCl₃),

Tahapan Penelitian

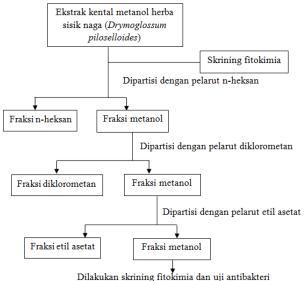
Preparasi sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah Herba sisik naga yang diperoleh di kebun di Jl.Punggur Kecil, Desa Punggur Kecil, Kalimantan Barat. Sampel yang diperoleh dideterminasi di Laboratorium Sistematik Tumbuhan

Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Sampel kemudian dibuat menjadi simplisia dan dimaserasi menggunakan pelarut metanol.

Ekstrak kental metanol herba sisik naga dilarutkan dengan pelarut metanol kemudian dipartisi dengan pelarut n-heksan. Fraksi metanol yang didapat dipartisi lagi dengan pelarut diklorometan, kemudian dipartisi kembali dengan pelarut etil asetat. Maka didapat fraksi metanol yang telah dipisahkan dari fraksi non polar

dan semi polarnya.



Gambar 1. skema fraksinasi ekstrak herba sisik naga Uji Parameter Spesifik

Organoleptik

Parameter spesifik secara organoleptik ditetapkan dengan pengenalan secara fisik menggunakan panca indra untuk mendeskripsikan bentuk, warna dan bau dari ekstrak metanol herba sisik naga².

Kadar senyawa yang larut dalam air

Sebanyak 0,5 g ekstrak dimaserasi dengan 10 ml air:kloroform (9:1) selama 24 jam sambil dikocok berkali-kali, kemudian disaring. Filtrat diuapkan dalam krusibel yang telah ditara dengan cara didiamkan sampai pelarutnya menguap dan tersisa residunya, kemudian panaskan residu pada suhu 105°C hingga bobot tetap².

Kadar senyawa yang larut dalam etanol

Sebanyak 0,5 g ekstrak dimaserasi dengan 10 ml etanol 96% selama 24 jam sambil dikocok berkali-kali, kemudian disaring. Filtrat diuapkan dalam krusibel yang telah ditara dengan cara didiamkan sampai pelarutnya menguap dan tersisa residunya, kemudian panaskan residu pada suhu 105°C hingga bobot tetap².

Uji Parameter Non Spesifik Susut Pengeringan

Uji parameter non spesifik yang dilakukan meliputi pengujian susut pengeringan, perhitungan bobot jenis dan skrining fitokimia. Skrining fitokimia yang dilakukan terdiri dari pengujian alkaloid, flavonoid, senyawa fenolik, tanin, triterpenoid, steroid dan saponin.

Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri dari fraksi metanol herba sisik naga dilakukan dengan metode *disc diffusion*. Larutan fraksi terdiri dari tiga variasi konsentrasi: 0,5%;1%;2,5%. Kontrol negatif yang digunakan adalah DMSO. Kontrol positif yang digunakan yaitu siprofloksasin. Cakram kertas yang digunakan dicelupkan kedalam larutan sampel yang digunakan. Kertas cakram kemudian diletakkan pada permukaan media Mueller-Hilton Agar (MHA) yang telahdiinokulasikan *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*. Petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Pengujian dilakukan 3 kali pengulangan.

Analisis Data

Data kuantitatif yang diperoleh meliputi diameter zona hambat dianalisis dengan menggunakan program SPSS 18. Uji normalitas data dilakukan dengan uji Saphiro-Wilk. Uji homogenitas data dilakukan dengan uji Levene's Test of Homogenity of Variance. Data kemudian dianalisis dengan One Way ANOVA (Analysis of Varians) untuk membandingkan nilai signifikansi diameter zona hambat dari ekstrak 1%, fraksi 0,5%;1%;2,5%, kontrol positif dan kontrol negatif.

HASIL

Determinasi Sampel Tumbuhan

Berdasarkan hasil identifikasi tanaman yang dilakukan di Laboratorium Sistematik Tumbuhan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta menyatakan bahwa tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah tanaman herba sisik naga dengan spesies *Drymoglossum piloselloides*.

Penetapan parameter spesifik dan non spesifik

Tabel 1. Hasil penetapan parameter spesifik dan non spesifik

Parameter	Ekstrak	Fraksi
Organoleptik	warna hijau tua (kehitaman), bau khas dan tekstur yang licin	warna coklat terang, bau khas dan tekstur yang licin
Kadar zat terlarut dalam pelarut tertentu	Kadar larut air :59,18% Kadar larut etanol :58,49%	-
Susut pengeringan	20,3733%	1
Bobot jenis ekstrak 1%	1,0144	-

Skrining fitokimia

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia

No.	Uji	Reagen	Ekstrak	Fraksi
1.	Alkaloid	Mayer	-	-
		Dragendrof	-	-
		Wagner	-	-
2.	Fenolik	FeCl ₃ 1%	+	+
3.	Flavonoid	Mg, HCl	+	+
4.	Saponin	Air	+	+
5.	Terpenoid	Lieberman Burchard	+	+
6.	Tanin	Gelatin 1%%	+	+

Keterangan: (+): mengandung senyawa yang diuji;

(-): tidak mengandung senyawa yang diuji.

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak dan fraksi

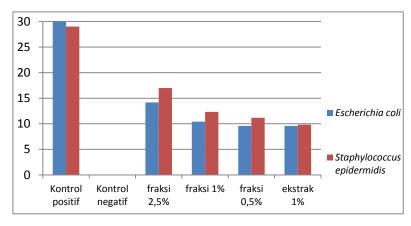
Tabel 3. Zona hambat hasil pengujian aktivitas antibakteri

Kelompok	Escherichia coli (mm)	Staphylococcus epidermidis (mm)
Kontrol (+)	$30,00 \pm 4,44^{\mathrm{y}}$	$29,00 \pm 4,02^{y}$
Kontrol (-)	$0,00 \pm 0,00^{x}$	0.00 ± 0.00^{x}
Fraksi metanol 2,5%	$14,16 \pm 2,76^{xy}$	$17,00 \pm 3,84^{xy}$
Fraksi metanol 1%	$10,41 \pm 3,30^{xy}$	$12,33 \pm 3,35^{xy}$
Fraksi metanol 0,5%	$9,58 \pm 0,94^{xy}$	$11,16 \pm 2,12^{xy}$
Ekstrak metanol 1%	$9,58 \pm 2,26^{xy}$	$9,83 \pm 0,76^{xy}$

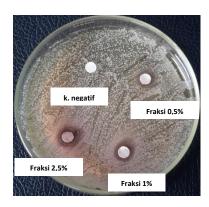
Keterangan : x = berbeda bermakna dengan kontrol positif

y = berbeda bermakna dengan kontrol negatif

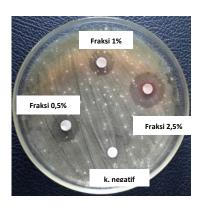
xy = berbeda bermakna dengan kontrol positif dan negatif



Gambar 2. Grafik zona hambat pada Escherichia coli dan Staphylococcus epidermidis



Gambar 3. Zona hambat pada Escherichia coli



Gambar 4. Zona hambat pada Staphylococcus epidermidis

Tabel 4. Ketentuan daya antibakteri³

No.	Zona hambat (mm)	Keterangan
1.	<5	Lemah
2.	5-10	Sedang
3.	10-20	Kuat
4.	>20	Sangat kuat

PEMBAHASAN

Ekstrak tidak mengandung sisa pelarut organik, oleh karena itu susut pengeringan yang di dapat ini identik dengan kadar air. Maka ekstrak yang dihasilkan dalam penelitian ini termasuk dalam kategori ekstrak kental.Ekstrakkentalmerupakanekstrakdengankonsistensi yang liatpadakeadaandingin, sukardituangdanpersentasekandungan air dalamekstraksebesar5-30%4. Penetapan bobot jenis dilakukan pada ekstrak metanol Herba sisik naga 1%. Hasil penetapan bobot jenis menggambarkan besarnya massa per satuan volume untuk memberikan batasan antara ekstrak kental dan ekstrak cair. Bobot jenis juga berkaitan dengan kontaminasi dan kemurnian ekstrak².

Terdapat perbedaan bermakna (p<0,05) antara fraksi 2,5% dengan fraksi 1% dan 0,5% pada bakteri *Escherichia coli*. Sedangkan pengujian pada *Staphylococcus epidermidis*, menunjukkan adanya perbedaan bermakna (p<0,05) antara fraksi 2,5% dengan fraksi 0,5%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi fraksi metanol herba sisik naga yang digunakan, maka zona hambat terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* akan semakin besar. Hasil analisis data zona hambat baik pada bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* menunjukkan bahwa konsentrasi 2,5% memiliki zona hambat paling besar diantara konsentrasi lain.

Besarnya zona hambat oleh kontrol positif memiliki perbedaan bermakna (p<0,05) dengan kelompok lainnya, dimana kontrol positif memiliki zona hambat yang lebih besar. Zona hambat dari kontrol negatif pada *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*berbeda bermakna (p<0,05) dengan kelompok lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa larutan DMSO 15% sebagai kontrol negatif tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*. Zona hambat dari ekstrak metanol Herba sisik naga 1% pada *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* memiliki perbedaan bermakna (p<0,05) dengan fraksi metanol herba sisik naga 2,5%. Fraksi metanol Herba sisik naga memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik daripada ekstrak metanol Herba sisik naga. Hal ini diduga disebabkan oleh kompleksitas kandungan senyawa dalam ekstrak metanol herba sisik naga sehingga memungkinkan terdapat senyawa sebagai antagonis dari antibakteri pada ekstrak metanol herba sisik naga terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*.

Pengujian antibakteri dilakukan juga pada fraksi metanol Herba sisik naga dengan konsentrasi 0,25%. Hasil pengujian menunjukkan tidak terdapat zona hambat baik pada bakteri *Escherichia coli* maupun *Staphylococcus epidermidis*. Maka dapat disimpulkan bahwa Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) pada fraksi metanol Herba sisik naga sebagai antibakteri pada bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* yaitu pada konsentrasi 0,5%.

Pada bakteri *Escherichia coli*, fraksi metanol herba sisik naga konsentrasi 2,5% dan 1% termasuk kategori kuat (10-20 mm), sedangkan konsentrasi 0,5% termasuk kategori sedang (5-10 mm). Pada bakteri *Staphylococcus epidermidis*, fraksi metanol herba sisik naga konsentrasi 2,5%;1% dan 0,5% termasuk kategori kuat (10-20 mm). Hal tersebut membuktikan bahwa fraksi metanol herba sisik naga sangat berpotensi sebagai antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*.

Senyawa yang diduga berperan sebagai antibakteri ialah senyawa golongan flavonoid, saponin, terpenoid dan tanin. Flavonoid berperan dalam inhibisi pada sintesis DNA – RNA dengan interkalasi atau ikatan hidrogen dengan penumpukan basa asam nukleat, serta berperan dalam menghambat metabolisme energi. Senyawa ini akan mengganggu metabolisme energi dengan cara yang mirip dengan menghambat sistem respirasi, karena dibutuhkan energi yang cukup untuk penyerapan aktif berbagai metabolit dan untuk biosintesis makromolekul⁵.

Mekanisme kerja saponin sebagai antibakteri adalah menurunkan tegangan mengakibatkan naiknya permeabilitas permukaan sehingga mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar⁶. Senyawa ini berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan, lalu mengikat membran sitoplasma, mengganggu dan mengurangi kestabilan membran tersebut. Hal ini menyebabkan sitoplasma keluar dari intrasel menuju ekstrasel yang mengakibatkan kematian Agen antimikroba yang mengganggu membran sitoplasma bersifat mekanisme antibakterial triterpenoid bakterisida⁷.Sedangkan pemecahan membran oleh komponen-komponen lipofilik^{8,9}. Selain itu, terpenoid memiliki target utama yaitu membran sitoplasma yang mengacu pada sifat alamiahnya yang hidrofobik¹⁰.

Mekanisme kerja tanin sebagai antibakteri yaitu menghambat enzim reverse transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk⁵. Tanin mempunyai target pada polipeptida dinding sel sehingga pembentukan dinding sel terhambat¹⁰. Hal ini menyebabkan terjadinya lisis pada sel bakteri karena tekanan osmotik sehingga sel bakteri akan mati.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa: fraksi metanol herba sisik naga memiliki aktivitas antibakteri pada bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antibakteri, konsentrasi hambat minimum fraksi metanol herba sisik naga pada bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* adalah 0,5%, golongan senyawa dari fraksi metanol herba sisik naga yang diduga dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* adalah flavonoid, saponin, terpenoid dan tanin.

DAFTAR PUSTAKA

- 1. Kementerian Kesehatan RI. Katalog dalam Terbitan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pusat Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2012. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
- 2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Depkes RI; 2000.

- 3. Davis, W.W and Stout, T.R. Disc Plate Methods of Microbiological Antibiotic Assay. Microbiology; 1971. 22(4): 659-665.
- 4. Voigt R. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press; 1995. 561, 564, 577-578.
- 5. Nuria, M.C., A. Faizatun., dan Sumantri. Uji Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha cuircas* L) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, dan *Salmonella typhi* ATCC 1408. *Jurnal Ilmu ilmu Pertanian*; 2009. 5: 26 37.
- 6. Cavalieri, S.J., I.D. Rankin., R.J. Harbeck., R.S. Sautter., Y.S. McCarter., S.E. Sharp., J.H. Ortez., dan C.A. Spiegel. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. American Society for Microbiology. USA; 2005.
- 7. Cowan, M.M. Plant Products as Antimicrobial Agents. Clinical Microbiology Reviews; 1999. 12: 564 582.
- 8. Bobbarala, V. Antimicrobial Agents. Croatia: Intech; 2012.
- 9. Leon, L.D., M.R. Lopez., dan L. Moujir. Antibacterial Properties of Zeylasterone a Triterpenoid Isolated from Maytenus blepharacles against *Staphylococcus aureus*. *Microbiological Research*; 2010. 12: 2 10.
- 10. Sari, F.P., dan S. M. Sari. Ekstraksi Zat Aktif Antimikroba dari Tanaman Yodium (*Jatropha multifida* Linn) sebgai Bahan Baku Alternatif Antibiotik Alami. Semarang: Fakultas Teknik Universitas Diponegoro; 2011.