

**REVIEW: AKTIVITAS ANTIBAKTERI HERBAL TERHADAP SHIGELLOSIS
(SHIGELLA DYSENTERIAE)**

Sheila Frizqia Jelita*, Yoga Windhu Wardhana, Anis Yohana Chaerunisaa

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Sumedang, 45363
*sheilafrzq@gmail.com

Diserahkan 28/06/2020, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Obat tradisional dengan bahan dasar tanaman telah digunakan sejak lama secara turun temurun di berbagai negara di dunia. Berbagai penelitian telah menunjukkan aktivitas dan mekanisme kerja beberapa tanaman tertentu dalam melawan patogen yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia *Shigellosis* merupakan salah satu jenis infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri *Shigella dysenteriae* dan berlokasi di usus. Kasus resistensi terhadap antibiotik juga telah terjadi pada *S. dysenteriae*, sulfonamid merupakan salah satu dari antibiotik tersebut. Oleh karena itu, pengembangan dan penelitian terkait pengobatan alternatif dengan bahan dasar tanaman sebagai penghambat pertumbuhan bakteri *S. dysenteriae* dapat menjadi suatu solusi untuk memecahkan masalah tersebut. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri dari tanaman terhadap *S. dysenteriae* sebanding dengan antibiotik konvensional, bahkan secara sinergis dapat meningkatkan aktivitas antibiotik konvensional. Maka, penelitian terkait penggunaan bahan alam sebagai antibakteri diharapkan dapat mewujudkan pengobatan yang lebih efektif, efisien, dan aman dalam dunia farmasi.

Kata kunci: Obat herbal, Shigellosis, Shigella dysenteriae, Aktivitas Antibakteri

ABSTRACT

Traditional medicines with plant based ingredients have been used for a long time for generations in various countries in the world. Numerous studies have shown the activity and mechanism of action of certain plants against pathogens that can cause infection in humans. Shigellosis is one type of acute infection caused by the bacterium Shigella dysenteriae and is located in the intestine. Cases of antibiotic resistance have also occurred in S. dysenteriae, sulfonamide is one of the antibiotics. Therefore, the development and research related to alternative medicine with plant based ingredients as inhibitors of S. dysenteriae's growth can be a solution to solve this problem. In addition, several studies have shown that the antibacterial activity of plants against S. dysenteriae is comparable to conventional antibiotics, even synergistically increase conventional antibiotic activity. Hence, researches related to the use of natural ingredients as an antibacterial agent is expected to be able to objectify a more effective, efficient and safe treatment in the pharmaceutical world.

Keywords: Herbal drugs, Shigellosis, Shigella dysenteriae, Antibacterial activity

PENDAHULUAN

Sejumlah teks medis kuno dari beberapa budaya yang berbeda memiliki fokus utama pada penggunaan bahan tanaman untuk kesehatan manusia. Beberapa contoh dari teks medis kuno tersebut adalah Eber's Papyrus, sebuah kitab Mesir kuno yang berasal dari 1500 SM; Shen Nong Ben Cao yang berasal dari Tiongkok 200 SM; dan Dioscorides 'De Materia Medica' yang mencakup dokumentasi dari farmakope Mediterania pada 50-70 Masehi (Quave, 2016). Tradisi penggunaan bahan alam sebagai bentuk terapi dalam berbagai penyakit terus berlanjut hingga saat ini, terutama di negara berkembang. Menurut WHO pada tahun 2002, terapi dengan obat tradisional terutama dari tanaman dilakukan pada 80% populasi di Afrika untuk memenuhi kebutuhan kesehatan (WHO, 2002). Singapura dan Republik Korea dengan perawatan kesehatan konvensional cukup mapan pun masih menggunakan obat tradisional, 76% dan 86% dari populasi masing-masing negara masih menggunakannya (WHO, 2014).

TANAMAN SEBAGAI OBAT HERBAL

Pengobatan tradisional menggunakan tanaman atau pengobatan

herbal dilakukan untuk mempertahankan atau memulihkan kondisi kesehatan. Bagian tanaman yang umum digunakan sebagai obat adalah akar, daun, kulit batang, bunga, buah atau bagian tanaman lain yang mengandung senyawa aktif yang dibutuhkan secara medis. Tanaman mampu memproduksi senyawa aktif yang sangat banyak dan beragam dengan peran yang berbeda untuk setiap senyawa. Senyawa aktif tersebut biasa disebut juga sebagai metabolit sekunder. Tanaman menghasilkan beragam metabolit sekunder yang berfungsi sebagai senyawa pertahanan melawan hewan herbivora, tanaman serta mikroba lain, dan biasanya juga memiliki aktivitas terhadap patogen yang menyerang manusia, contohnya bakteri (Quave, 2016).

Metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, steroid, glikosida, tanin, minyak atsiri dan turunannya. Setiap senyawa tersebut memiliki aktivitas yang berbeda, sebagai contoh yaitu Alkaloid memiliki aktivitas antioksidan (Dalimunthe, et al., 2018), antibakteri (Burgos, et al., 2015), diuretik, antispasmodik, antimalaria, analgesik; Terpenoid dikenal memiliki sifat antivirus, antelmintik, antibakteri, antikanker,

antimalaria, anti-inflamasi; Glikosida dilaporkan memiliki sifat antijamur dan antibakteri; Fenol dan Flavonoid memiliki antioksidan, anti alergi, dan antibakteri; Saponin dilaporkan memiliki aktivitas anti-inflamasi, antivirus, pertahanan tanaman (Shakya, 2016).

OBAT HERBAL SEBAGAI ANTIBIOTIK

Bakteri secara umum dapat dikategorikan dalam dua kelompok yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Keberadaan membran sel pada bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif ini memiliki pengaruh yang besar terhadap keefektifan senyawa antibakteri. Keefektifan senyawa antibakteri baik herbal maupun sintetis bergantung kepada kemampuannya dalam melewati membran dari bakteri tersebut. Jika senyawa antibakteri tidak dapat melewati membran bakteri maka senyawa tidak akan bekerja (Etheridge, 2016).

Salah satu antibakteri yang sering digunakan adalah antibiotik. Antibiotik didefinisikan sebagai zat yang dihasilkan oleh mikroorganisme atau zat serupa yang dihasilkan secara kimia dan mampu menghambat pertumbuhan (bakteriostatik) atau menyebabkan kematian (bakteriosidal) mikroorganisme lain dalam

konsentrasi rendah. Terapi menggunakan antibiotik merupakan suatu solusi dari dunia farmasi dalam pencegahan dan pengobatan infeksi bakteri, jamur, dan beberapa infeksi protozoa (Nayak, et al., 2016). Namun, selain keuntungan yang didapat dari antibiotik, terdapat juga dampak negatif dari antibiotik yaitu bakteri yang semakin kuat untuk mempertahankan diri agar sulit untuk diberantas. Selain resistensi, antibiotik yang digunakan secara terus menerus dan dengan dosis yang tidak tepat dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal, jantung, dan hati (WHO, 2014). Oleh karena itu, perkembangan dan penelitian seputar pengobatan alternatif dengan bahan dasar bahan alam sebagai penghambat pertumbuhan bakteri diperlukan dengan harapan agar pengobatan lebih efektif, efisien, dan aman.

MEKANISME KERJA ANTIBIOTIK HERBAL

Kelompok senyawa antibakteri seperti fenolat dan polifenol, terpenoid dan minyak atsiri, lektin dan polipeptida, dan alkaloid umumnya didapatkan dari ekstrak dan fraksi tanaman. Ekstrak dan fraksi tanaman dengan aktivitas antibakteri memiliki campuran dari kelompok senyawa-senyawa tersebut dan kombinasi

dari aktivitas senyawa-senyawa tersebut dapat meningkatkan aktivitas antibakteri yang diharapkan.

Beberapa mekanisme kerja yang dimiliki oleh senyawa antibakteri yaitu aktivitas antibakteri secara langsung, aktivitas antibakteri secara tidak langsung, dan aktivitas potensiasi antibiotik. Aktivitas antibakteri secara langsung meliputi mekanisme antibakteri dengan penghambatan sintesis dinding sel dan penghambatan proses sintesis protein (Viswanad, et al., 2011), merubah fungsi membran sel (Xi Yap, et al., 2014), menghambat sintesis asam nukleat (Karaosmanoglu, et al., 2014), menghambat topoisomerase tipe II

(Viswanad, et al., 2011), menghambat aktivitas metabolit seperti asam folat (Wu, et al., 2014), dan menghambat pembentukan biofilm (Moore-Neibel, et al., 2012). Aktivitas antibakteri dengan mekanisme antibakteri tidak langsung meliputi immunomodulasi (Tan et al., 2004) dan pencegahan melekatnya bakteri pada sel inang (Kavitha dan Niranjali, 2009). Sedangkan aktivitas antibakteri dengan mekanisme potensiasi antibiotik dilakukan dengan cara menggabung antibiotik herbal dengan antibiotik konvensional sehingga didapat efek yang sinergis contohnya dalam penghambatan *efflux pump* (Sharma, et al., 2010)

Tabel 1. Beberapa Tanaman dengan Aktivitas Antibiotik Herbal

No.	Nama Tanaman	Senyawa Aktif	Mikroba Target	Aktivitas
1.	<i>Picralima nitida</i>	Alkoloid, Saponin, Flavonoid	<i>Shigella dysenteriae</i>	Meningkatkan reabsorpsi air sehingga mengurangi motilitas usus (Kouitcheu, et al., 2013)
2.	<i>Origanum vulgare</i>	<i>Calvacrol</i>	<i>Salmonella enterica</i> Serovar Typhimurium	Menghambat pembentukan biofilm (Nostro, et al., 2007)
3.	<i>Castanea sativa</i> Mill.	Triterpenoid	<i>Staphylococcus aureus</i>	Menghambat produksi toksin (Quave, et al., 2015)
4.	<i>Hydrastis canadensis</i> L.	Alkaloid dan flavonoid	<i>Staphylococcus aureus</i>	Menghambat produksi toksin (Cech, et al., 2012)
5.	<i>Psidium guajava</i> L.	<i>Quercetin</i> dan <i>quercetin-3-O-arabinoside</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Menghambat pembentukan biofilm dan motilitas

				swarming (Vasavi, et al., 2014)
6.	<i>Rubus ulmifolius</i> Schott.	Glikosida asam ellagic	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Menghambat pembentukan biofilm (Quave, et al., 2012; Talekar, et al., 2014)
7.	<i>Sclerocarya pirea</i> (A. Rich.) Hochst	Quercetin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Menghambat pembentukan biofilm dan motilitas swarming (Sarkar, et al., 2014)
8.	<i>Rauvolfia vomitoria</i>	Alkaloid reserpine	<i>Staphylococcus aureus</i>	Menghambat effluks etidium bromida yang diinduksi oleh NorA (Holler, et al., 2012)
9.	<i>Piper nigrum</i>	Piperine	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Menghambat Rv1258c, suatu protein effluks dalam sistem effluks, sehingga meningkatkan kinerja rifampicin (Sharma, et al., 2010)
10.	<i>Aegle marmelos</i>	Lektin	<i>Shigella dysenteriae</i>	Menurunkan aktivitas hemaglutinasi <i>S. dysenteriae</i> dan menghambat pelekatan <i>S. dysenteriae</i> pada sel kolon (Raja, et al., 2011)
11.	<i>Holarrhena antidysenterica</i>	Connesine	<i>Eschericia coli</i>	Menghambat pelekatan <i>E. Coli</i> pada sel epitel inang (Kavitha dan Niranjali, 2009)
12.	<i>Cassia fistula</i>	Lektin (CSL-3)	<i>Shigella sonnei</i> , <i>S. dysenteriae</i> , <i>S. boydii</i> , <i>S. shiga</i> , <i>S. flexneriane</i> , <i>Salmonella typhi</i>	Menghambat pertumbuhan bakteri (Bhalodia, 2012).

AKTIVITAS ANTIBIOTIK HERBAL TERHADAP *SHIGELLOSIS*

Shigellosis atau disentri yang disebabkan oleh *Shigella dysenteriae* terjadi terutama di negara-negara berkembang karena kepadatan penduduk dan sanitasi yang buruk. Bayi, anak-anak yang tidak diberi ASI, anak-anak yang pulih dari campak, anak-anak yang kekurangan gizi, dan orang dewasa lebih tua dari 50 tahun memiliki penyakit yang lebih parah dan risiko kematian yang lebih besar. Penularan terjadi melalui rute faecal-oral, kontak orang-ke-orang, alat rumah tangga, air yang terinfeksi, dan benda mati (WHO, 2016).

Setelah dicerna, spesies *Shigella* dapat bertahan hidup dalam asam lambung, dan infeksi dapat terjadi setelah paparan sedikitnya 10-100 organisme. Setelah terinfeksi, semua spesies *Shigella* berkembang biak di dalam sel epitel kolon, menyebar ke sel yang berdekatan, dan menyebabkan diare berdarah akut dengan menyerang epitel kolon di mana sitokin pro-inflamasi dilepaskan, dan reaksi inflamasi berikutnya (merekrut sejumlah sel polimorfonuklear) menghancurkan sel-sel epitel yang melapisi mukosa usus besar (WHO, 2016). Selain itu *Shigella* juga

memiliki sifat virulensi dengan cara melakukan hemaglutinasi pada eritrosit dengan golongan darah A (Raja, et al., 2011). Usus besar menjadi meradang dan mengalami ulserasi dan sel-sel mukoid yang mati ditumpahkan, mengakibatkan diare mukoid berdarah yang sering menjadi ciri infeksi *Shigella* (Warren, et al., 2006).

Banyak strain *Shigella*, termasuk *Shigella dysenteriae*, diketahui resisten terhadap sulfonamid, sehingga sulfonamid tidak lagi dapat diandalkan untuk pengobatan *shigellosis* akut (Khan, et al., 2011). Namun, masih terdapat beberapa antibiotik yang efektif terhadap sebagian besar strain. Pedoman terapi *Shigellosis* 2005 menurut WHO (2016) merekomendasikan *ciprofloxacin* sebagai pengobatan lini pertama dan mencatat bahwa *pivmecillinam* (*amdinocillin pivoxil*) dan *ceftriaxone* adalah satu-satunya antimikroba yang biasanya efektif untuk pengobatan strain multi-resistensi dari *Shigella* pada semua kelompok umur, namun penggunaannya dibatasi oleh biaya tinggi dan formulasi (dosis empat kali sehari untuk *pivmecillinam*, dan pemberian parenteral untuk *ceftriaxone*). Selain itu dapat pula digunakan kotrimoksazol atau metronidazole. Namun, metronidazole

dilaporkan tidak memberikan perbaikan yang signifikan dan juga memberikan efek samping yang serius (Khan, et al., 2011). Untuk mengatasi masalah ini, ada kebutuhan besar untuk menemukan agen obat baru yang memiliki efikasi yang baik dan efek samping yang kurang dengan harga yang lebih terjangkau. Antibiotik herbal tentu dapat menjadi pilihan untuk mengobati dan menghilangkan gejala klinis dari *shigellosis*.

Berdasarkan penelitian dari Khan, et al., pada tahun 2011, dibandingkan terapi menggunakan metronidazole dengan antibiotik herbal yang telah beredar di pasar yaitu Dysonil. Dysonil mengandung empat bahan yaitu *Aegle marmelos*, *Myrtus communis*, *Terminalia chebula* dan *Berberis vulgaris*. Tanaman-tanaman tersebut telah terbukti memiliki hasil baik dalam pengobatan penyakit diare akut yang disebabkan oleh infeksi (Shakeel, et al., 2015). Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efikasi dan keamanan dua pengobatan yang berbeda. Dysonil sebagai obat uji dan Metronidazol sebagai obat kontrol diberikan untuk pengobatan *shigellosis*. Penelitian tersebut membuktikan bahwa Dysonil memiliki nilai terapi untuk pengobatan *shigellosis* dan memperbaiki gejala *shigellosis*

dibandingkan dengan Metronidazol. Dysonil efektif untuk pengobatan gejala terkait *shigellosis* dan efeknya telah dikonfirmasi oleh dokter dan pasien. Tidak ada efek yang tidak diinginkan terkait dengan penggunaan Dysonil dan didapat penerimaan yang baik oleh semua pasien yang diobati.

Penelitian lain mengenai sediaan antibiotik herbal untuk menangani *shigellosis* juga telah dilakukan. Entoban merupakan kombinasi dari *Holarrhena antidysenterica*, *Berberis aristata*, *Symplocos racemosa*, *Querecus infectoria* dan *Helicteres isora* yang umum digunakan untuk infeksi pada saluran pencernaan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Entoban memiliki aktivitas yang sebanding dengan Ciprofloxacin yang merupakan obat pilihan pertama dari *shigellosis* dan dinyatakan bahwa Entoban memiliki potensi yang besar untuk melawan mikroba patogen dan dapat digunakan sebagai antibiotik untuk melawan beberapa penyakit infeksi pada saluran pencernaan. Hal ini menunjukkan bahwa obat herbal sebagai antibiotik memiliki potensi yang besar dan memiliki kualitas yang sebanding dengan antibiotik konvensional (Shakeel, et al., 2015).

Mekanisme dari beberapa tanaman yang telah disebutkan telah diketahui, seperti *Aegle marmelos* yang melawan *S. dysenteriae* dengan cara menurunkan aktivitas hemaglutinasi *S. dysenteriae* dan menghambat pelekatan *S. dysenteriae* pada sel kolon (Raja, et al., 2011). Sedangkan *Myrtus communis* dilaporkan memiliki kandungan seperti polifenol dan tannin pada daunnya. Polifenol menyerang membran sel, dinding sel, dan melepaskan susunan sel; mengganggu aktivitas membran seperti penyerapan nutrisi, fungsi enzim, dan transpor elektron (Amensour et al., 2010). Tanin dapat membentuk ikatan H dengan protein; sehingga bentuknya akan terpecah, dan dengan demikian menghentikan pembentukan protein (Khder, 2008). Tanin juga memiliki efek langsung pada metabolisme bakteri dengan cara reduksi kekurangan zat besi atau fosforilasi oksidatif, kurangnya makanan yang dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri, dan memperlambat enzim ekstraseluler bakteri (Scalbert, 1991). *Holarrhena antidysenterica* juga diketahui mengandung senyawa aktif berupa alkaloid seperti *connesine* dan *conimine* pada kulit batangnya yang memegang peran dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Shigella* dan *Salmonella* (Shah, et al., 2010).

Selain itu, dilaporkan juga tanaman lain dengan aktivitas antibakteri terhadap penyakit infeksi seperti diare dan *shigellosis* yaitu *Cassia fistula*. *Cassia fistula* tersebar di daerah Asia, Afrika Selatan, Mexico, Afrika Timur dan Brazil sehingga diharapkan lebih mudah ditemukan untuk negara-negara yang penggunaan obat herbal-nya tinggi seperti pada Asia dan Afrika (Durainpandian & Ignacimuthu, 2007). Ekstrak etanol dan air *C. fistula* L. dilaporkan dapat digunakan sebagai sumber antimikroba potensial untuk berbagai infeksi (Ahmed & Baig, 2014). Aktivitas antibakteri ekstrak hidroalkohol *C. fistula* L. diuji terhadap strain bakteri Gram-positif, Gram-negatif, dan hasilnya menunjukkan bahwa penghambatan pertumbuhan bakteri yang signifikan ditunjukkan terhadap organisme yang diuji yaitu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Bhalodia, et al, 2012). Selain itu penelitian lain menunjukkan bahwa *C. fistula* L. memiliki aktivitas antimikroba terhadap 14 bakteri patogen yaitu *Bacillus subtilis*, *B. megaterium*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *S. aureus*, *Sarcina lutea*, *Shigella sonnei*, *S. dysenteriae*, *S. boydii*, *S.*

shiga, *S. flexneri*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella species*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli*. Aktivitas antibakteri tersebut diduga karena terdapat kandungan senyawa aktif berupa lektin pada biji dari *C. fistula* yang disebut sebagai CSL-1, CSL-2 dan CSL-3. CSL-3 dilaporkan memiliki efektivitas terhadap 14 bakteri tersebut dan memiliki aktivitas antibakteri kuat terhadap *B. megaterium*, *S. β -haemolyticus*, dan *Shigella boydii*. Sedangkan CSL-1 dan CSL-2 kurang memiliki aktivitas antibakteri kecuali terhadap *S. β -haemolyticus* (Ali, et al., 2003). Kandungan senyawa aktif lain pada *C. fistula* L. seperti alkaloid, glikosida, saponin, tannin, dan terpenoid yang memiliki aktivitas antibakteri juga dapat diteliti lebih lanjut (Kamath dan Kizhedath, 2019). Terdapatnya aktivitas antibakteri yang kuat dari *C. fistula* L. terhadap bakteri gram negatif, terutama *Shigella boydii*, tidak menutup kemungkinan bahwa dapat ditemukan pula aktivitas antibakteri yang kuat dari *C. fistula* L. terhadap *S. dysenteriae*, *S. sonnei*, dan *S. flexneri* yang juga merupakan penyebab dari terjadinya *shigellosis*. Aktivitas antibakteri tersebut mungkin dapat ditemukan dari bagian tanaman yang berbeda seperti daun, kulit batang, dan bunga dengan pelarut yang

berbeda-beda pula sehingga dapat ditemukan aktivitas antibakteri yang paling optimal dari *C. fistula* L. beserta senyawa aktif yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakteri tersebut dan mekanisme kerjanya.

KESIMPULAN

Tanaman yang mengandung metabolit sekunder tertentu memiliki aktivitas farmakologi yang dapat digunakan oleh manusia. Beberapa metabolit sekunder seperti fenolat, polifenol, terpenoid, minyak atsiri, lektin, polipeptida, dan alkaloid memiliki aktivitas antibakteri yang sebanding dengan antibiotik konvensional. Metabolit sekunder tersebut memiliki mekanisme kerja yang beragam dalam melawan bakteri patogen. Lektin pada buah *Aegle marmelos* dilaporkan dapat menurunkan aktivitas hemaglutinasi *S. dysenteriae* dan menghambat pelekatan *S. dysenteriae* pada sel kolon. *Cassia fistula* L. juga dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap beberapa bakteri gram negatif seperti *Shigella* dari lektin yang terkandung pada bijinya sehingga dapat diduga *Cassia fistula* L. memiliki mekanisme kerja yang sama dengan *Aegle marmelos* dalam melawan *S. dysenteriae*, namun diperlukan

penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hal tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, S., & Baig, M. 2014. In vitro antimicrobial activity of leaf and bark extract of *Cassia fistula* L. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences*, 4(1), 231-237.
- Ali M.A., Sayeed M.A., dan Absar N. 2003. Antibacterial activity and cytotoxicity of three lectins purified from *Cassia fistula* Linn. Seeds. *Journal of Medical Sciences*, 3: 240-244.
- Amen Sour M., Bouhdid S., Fernandez-Lopez J., Idaomar M., Senhaji N.S., dan Abrini J. 2010. Antibacterial activity of extracts of *Myrtus communis* against food-borne pathogenic and spoilage bacteria. *Int J Food*, 13(6): 1215–1224.
- Bhalodia, N., Nariya, P., Acharya, R., & Shukla, V. (2012). In vitro antibacterial and antifungal activities of *Cassia fistula* Linn. fruit pulp extracts. *Ayu*, 33, 123-129.
- Burgos, A., Barua, J., Flores-Giubi, M.E., Bazan, D., Ferro, E., dan Alvarenga N.L. 2015. Antibacterial activity of the alkaloid extract and isolated compounds from *Croton bonplandianum* Baill. (Euphorbiaceae). *The Brazilian Journal of Medicinal Plants*, 17(4): 922-927.
- Cech N.B., Junio H.A., Ackermann L.W., Kavanaugh J.S. and Horswill A.R. 2012. Quorum quenching and antimicrobial activity of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Planta Medica*, 78(14): 1556-1561.
- Dalimunthe, A., Hasibuan, P.A. Silalahi, J., Sinaga, S.F., dan Satria, D. 2018. Antioxidant activity of alkaloid compounds from *Litsea cubeba* Lour. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(2): 1149-1152.
- Durainpandiyana, V., & Ignacimuthu, S. 2007. Antibacterial and antifungal activity of *Cassia fistula* L.: an ethnomedicinal plant. *J Ethnopharmacol*, 112(3), 590-594.
- Etheridge, C. 2016. *Mechanisms of antibacterial herbal action*. Europe: European Herbal and Traditional Medicine Practitioners Association.
- Holler J.G., Christensen S.B., Slotved H., Rasmussen H.B., Guzman A., Oslen C.E., Petersen B., dan Molgaard P. 2012. Novel inhibitory activity of the *Staphylococcus aureus* NorA efflux pump by a kaempferol rhamnoside isolated from *Persea lingue* Nees. *J Antimicrob Chemother*, 1-7.
- Kamath, B.R. dan Kizhedath, S. 2019. In vitro antibacterial activity of *Cassia fistula* Linn methanolic leaf extracts. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(2): 270-274.

- Karaosmanoglu, K., Sayar N.A., Kurnaz I.A., dan Akbulut B.S. 2014. Assessment of berberine as a multi-target antimicrobial: a multi-omics study for drug discovery and repositioning. *OMICS*, 18(1): 42-53.
- Kavitha D. Dan Niranjali S. 2009. Inhibition of enteropathogenic *Escherichia coli* adhesion on host epithelial cells by *Holarrhena antidysenterica* (L.) WALL. *Phytotherapy Research*, 23: 1229–1236.
- Khan, D., Khan U., Shahab U., E. Mohiuddin, Halima N., M. Akram, H.M. Asif, Sultan A., dan Ibrahim K. 2011. Clinical evaluation of herbal medicine for treatment of bacillary dysentery. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(17): 4099-4107.
- Khder A.K. 2008. Effect of *Allium sativum* and *Myrtus communis* on the elimination of antibiotic resistance and swarming of *Proteus mirabilis*. *Jordan J Biol Sci*, 1 (3): 124–128.
- Kouitcheu, L.B., Joseph L.T., dan Jacques K. 2013. The anti-shigellosis activity of the methanol extract of *Picralima nitida* on *Shigella dysenteriae* type I induced diarrhoea in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13: 211.
- Moore-Neibel, K., Gerber C., Patel J., Friedman M., dan Ravishankar S. 2012. Antimicrobial activity of lemongrass oil against *Salmonella enterica* on organic leafy greens. *J Appl Microbiol*, 112(3): 485-492.
- Nayak, S., Muna R., Shreemathi S.M., Govind P.G., Sartaj S.W., Kumari S.P., dan Kapil G. 2016. Antibiotics to cure or harm: concept of antibiotic resistance among health professional students in Nepal. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 5(12): 2512-2517.
- Nostro, A., Andrea S.R., Giuseppe B., Andreana M., Maria A.C., Francesco C.P., Pier L.C., Francesca P. dan Anna R.B. 2007. Effects of oregano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Med Microbiol*, 56(4): 519-523.
- Quave C.L., Estévez-Carmona M., Compadre C.M., Hobby G., Hendrickson H., Beenken K.E. dan Smeltzer M.S. 2012. Ellagic acid derivatives from *Rubus ulmifolius* inhibit *Staphylococcus aureus* biofilm formation and improve response to antibiotics. *PLoS ONE*, 7(1): e28737.
- Quave C.L., Lyles J.T., Kavanaugh J.S., Nelson K., Parlet C.P., Crosby H.A., Heilmann K.P dan Horswill A.R. 2015. *Castanea sativa* (European Chestnut) leaf extracts rich in ursene and oleanene derivatives block *Staphylococcus aureus* virulence and pathogenesis without detectable resistance. *PLoS ONE*, 10(8): e0136486.
- Quave, C.L. 2016. Antibiotics from nature: Traditional medicine as a source of new solutions for combating antimicrobial resistance. *AMR Control*: 98-102.

- Raja, B.S., Malliga R.M., Nirmal K.K., dan Sivasitambaram N.D. 2011. Isolation and partial characterisation of a novel lectin from *Aegle marmelos* fruit and its effect on adherence and invasion of Shigellae to HT29 cells. *PLoS ONE*, 6(1): 1-9.
- Sarkar R., Chaudhary S.K., Sharma A., Yadav K.K., Nema N.K., Sekhoacha M., Karmakar S., Braga F.C., Matsabisa M.G., Mukherjee P.K. dan Sen T.. 2014. Anti-biofilm activity of Marula – a study with the standardized bark extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 154(1): 170-175.
- Scalbert A. 1991. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*. 30: 3875–3883.
- Shah S.M., Khan U., Naveed A., H.M. Asif, M. Akram., Khalil A., Ghazala S., Tahira S., Riazur R., Ashfaq A., dan Laila S. 2010. Monograph of *Holarrhena antidysenterica* (Linn.) Wall. *International Journal of Phytomedicine*, 2: 345-348.
- Shakeel, S., Khan U., Zeeshan A., Aqib Z., dan Somia G. 2015. In vitro evaluation of antimicrobial activity of Entoban Syrup; a polyherbal formulation. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(5): 504-511.
- Shakya, A.K. 2016. Medicinal plants: Future source of new drugs. *International Journal of Herbal Medicine*, 4(4): 59-64.
- Sharma, S., Kumar, M., Sharma, S., Nargotra, A., Koul, S., dan Khan, I. 2010. Piperine as an inhibitor of Rv1258c, a putative multidrug efflux pump of *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(8): 1694-1701.
- Talekar S.J., Chochua S., Nelson K., Klugman K.P., Quave C.L. dan Vidal J.E. 2014. 220D-F2 from *Rubus ulmifolius* kills *Streptococcus pneumoniae* planktonic cells and pneumococcal biofilms. *PLoS ONE*, 9(5): e97314.
- Tan, K.H.B. dan Vanitha, J. 2004. Immunomodulatory and antimicrobial effects of some traditional chinese medicinal herbs: a review. *Current medicinal chemistry*, 11(11): 1423-1430.
- Vasavi H.S., Arun A.B. dan Rekha P.D. 2014. Anti-quorum sensing activity of *Psidium guajava* L. flavonoids against *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology and Immunology*, 58(5): 286-293.
- Viswanad, V., Aleykutty, N.A., Zachariah, S. dan Prabhakar, V. 2011. Antimicrobial potential of herbal medicines. *International journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(7): 1651-1658.
- Warren, B., Parish, M., & Schneider, K. 2006. Shigella as a foodborne pathogen and current methods for detection in food. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46: 551–567.

- World Health Organization. 2002. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. Tersedia online di: <http://www.japi.org/june2004/CR-505> (Diakses pada tanggal 1 Juni 2019).
- World Health Organization. 2014. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. Tersedia online di: https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/ (Diakses pada tanggal 1 Juni 2019).
- World Health Organization. 2016. Dysentery (*Shigellosis*): Current WHO Guidelines and the WHO Essential Medicine List for Children. Tersedia online di: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_paed_antibiotics_appendix5_dysentery.pdf (Diakses pada tanggal 1 Juni 2019).
- Wu, J., Wei P., Rongxin Q., dan Hong Z. 2014. *Crataegus pinnatifida*: chemical constituents, pharmacology, and potential applications. *Molecules*, 19(2): 1685-1712.
- Xi Yap, P.S., Chin Yiap, B., Cai Ping, H., dan Lim, E. 2014. Essential oils, a new horizon in combating bacterial antibiotic resistance. *The Open Microbiology Journal*, 8(1): 6-14.