

POTENSI *THEOBROMA CACAO* L. SEBAGAI ANTIBIOTIK ALAMI

Nida Isti'Azah¹, Ade Zuhrotun^{2,3}

¹Program Studi Sarjana, ²Pusat Studi Pengembangan Pembelajaran,

³Departemen Biologi Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

nida16008@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 29/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Penyakit infeksi masih sering terjadi di masyarakat, diantaranya yaitu infeksi saluran pernapasan, diare, dan tuberkulosis termasuk kedalam 10 besar penyakit penyebab kematian terbanyak di dunia. Sampai saat ini pengobatan yang digunakan untuk infeksi adalah antibiotik. Tetapi penggunaan obat antibiotik yang tidak tepat dan tidak sesuai dengan indikasi dapat menyebabkan masalah resistensi antibiotik. Pada skala global, resistensi antibiotik membunuh 700.000 jiwa setiap tahunnya. Review ini bertujuan untuk memberikan rekomendasi salah satu tumbuhan yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai antibiotik alami. Metode yang digunakan adalah difusi agar dengan melihat Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan diameter hambat. Berdasarkan hasil analisis data diketahui bahwa beberapa bagian tumbuhan coklat (*Theobroma cacao* L.) terbukti memiliki aktivitas antibakteri dan ekstrak etanol kulit batang memiliki potensi paling kuat dalam menghambat pertumbuhan beberapa bakteri pada konsentrasi 100 mg/ml.
Kata Kunci: *Theobroma cacao* L., Coklat, Antibiotik Alami

ABSTRACT

*Infectious diseases are still common in the community, including respiratory infections, diarrhea, and tuberculosis, which are among the top 10 causes of death in the world. Until now the treatment used for infection is antibiotics. But the use of antibiotics that are inappropriate and not in accordance with the indications can cause problems of antibiotic resistance. On a global scale, antibiotic resistance kills 700,000 people every year. This review aims to provide recommendations for one of the plants that have the potential to be developed as a natural antibiotic. The method used is diffusion agar by looking at the Minimum Inhibition Concentration (MIC) and inhibitory diameter. Based on the results of data analysis it is known that some parts of the chocolate plant (*Theobroma cacao* L.) have been shown to have antibacterial activity and ethanol extract of the bark has the strongest potential in inhibiting the growth of several bacteria at a concentration of 100 mg/ml.*
Keywords: Theobroma cacao L., Chocolate, Natural Antibiotic

Pendahuluan

Penyakit infeksi sampai saat ini masih menjadi masalah yang banyak terjadi di masyarakat. Infeksi dapat disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, jamur, dan protozoa yang menyerang bagian tubuh seperti kulit, pencernaan, paru-paru, dan bagian tubuh

lainnya (Panganiban, et al., 2010). Pada tahun 2016 penyakit infeksi seperti infeksi saluran pernafasan, diare, dan tuberkulosis termasuk kedalam 10 besar penyakit penyebab kematian terbanyak di dunia, infeksi saluran pernapasan bahkan menempati peringkat ke empat yang menyebabkan kematian 3 juta jiwa di seluruh

dunia (WHO, 2018). Di Indonesia pada tahun 2017 untuk prevelensi kasus pneumonia yaitu 20,54% dihitung insiden per 1000 balita, tuberkulosis 619 per 100.000 penduduk, dan diare sebanyak 4.274.790 penderita (Kemenkes RI, 2017).

Obat yang sampai saat ini digunakan untuk mengatasi penyakit infeksi adalah antibiotik. Namun, penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dan tepat dengan indikasi dapat menyebabkan masalah kesehatan lain yaitu resistensi antibiotik. Resistensi bakteri terhadap antibiotik akan menyebabkan peningkatan angka kematian (Nurmala, et al., 2015). Pada skala global, setiap tahunnya terdapat 700.000 kasus kematian akibat *Antimicrobial Resistance* (AMR) dan diperkirakan akan meningkat menjadi 10 juta jiwa pada tahun 2050 (O'Neill, 2016).

Penggunaan antibiotik berbahan dasar alami menjadi salah satu upaya untuk menurunkan angka resistensi antibiotik. Salah satu tanaman yang dapat berpotensi sebagai antibiotik alami adalah *Theobroma cacao* L. yang termasuk kedalam suku malvaceae dan biasa dikenal sebagai coklat di Indonesia (Santos, et al., 2014).

Tanaman coklat awalnya berasal dari Amerika Selatan dan Tengah, dan di Indonesia tumbuh di wilayah dataran rendah. Pada tahun 2017, Indonesia memproduksi 657,1 ribu ton biji coklat dan saat ini menempati urutan ketiga sebagai produsen dan eksportir coklat terbesar di dunia setelah Ghana dan Pantai Gading (BPS, 2018; Kayaputri, et al., 2014; Santos, et al., 2014).

Tanaman coklat biasanya dipanen bijinya untuk kemudian diolah menjadi berbagai olahan

makanan dan minuman. Selain untuk diolah menjadi produk jadi, coklat juga digunakan secara tradisional untuk alopesia, luka bakar, batuk, dan lain sebagainya (Panganiban, et al., 2010).

Review ini dilakukan untuk mengetahui potensi *T. cacao* sebagai antibiotik alami. Diharapkan data ini dapat dimanfaatkan dalam pengembangan pembuatan obat antibiotik berbahan dasar alami.

Metode

Pada penulisan *review* ini pengumpulan data dilakukan dengan melakukan pencarian data dari jurnal penelitian dan *e-book* yang diterbitkan secara *online* di internet melalui situs pencarian Google, Research Gate, dan Google Scholar dengan kata kunci “Aktivitas Antibakteri”, “*Antibacterial Activity*”, “Infeksi”, “*Theobroma cacao*”. Kriteria inklusi dari data primer yaitu jurnal dan *e-book* yang diterbitkan pada rentang waktu tahun 2009-2019 atau 10 tahun terakhir yang membahas tentang aktivitas antibakteri tanaman *Theobroma cacao* dan metode yang digunakan adalah difusi agar.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan penelusuran pustaka sesuai dengan yang sudah dijelaskan pada bagian metode, diperoleh sebanyak diperoleh 31 jurnal dan 3 *ebook*. Tanaman coklat memiliki potensi sebagai antibiotik alami yang dapat dilihat dari kemampuannya menghambat pertumbuhan beberapa bakteri gram negatif dan gram positif.

Pada bakteri gram positif, senyawa antibakteri mudah masuk ke dalam sel karena memiliki struktur dinding sel yang sederhana (Mulyatni, et al., 2012). Bakteri yang telah diuji terhadap tanaman coklat adalah *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri *B. cereus* dan *B. subtilis* umumnya mengontaminasi makanan dan menyebabkan keracunan. Selain itu, pada manusia *B. cereus* menyebabkan infeksi saluran non-gastrointestinal dan *B. subtilis* dapat menimbulkan gejala gastroenteritis (Bottone, 2010; Mulyatni, et al., 2012). Bakteri *S. aureus* dapat menyebabkan penyakit infeksi pada saluran pernapasan dan kulit (Mulyatni, et al., 2012). Sedangkan, *S. pneumoniae* umumnya menyebabkan pneumonia, meningitis, sinusitis, dan pada beberapa kasus infeksi intra-abdomen dan panggul (Ronnachit, et al., 2017).

Bakteri gram negatif memiliki kecenderungan lebih resisten, karena memiliki dinding sel yang tipis (Mulyatni, et al., 2012). Bakteri ini dapat menimbulkan berbagai macam infeksi pada manusia. Bakteri gram negatif yang dapat menyerang sistem pencernaan diantaranya adalah *E. coli* yang menyebabkan diare, *S. dysenteriae* menyebabkan diare dan shigellosis

(disentri basiler), dan *V. cholera* menimbulkan infeksi kolera (Mulyatni, et al., 2012; Sarijadi, et al., 2015; William dan Barkley, 2018). Bakteri *H. pylori* menyebabkan gastritis, ulkus duodenum, ulkus peptikum, dan penyakit refluks gastroesophageal (GERD) (Lawal, et al., 2014). Pada saluran pernapasan, bakteri *K. pneumonia* dapat menyebabkan pneumonia (Rammaert, et al, 2012). Pada gigi, bakteri *S. mutans* menyebabkan karies (Purnamasari, et al, 2010). Keracunan makanan dan penyakit tifoid dapat disebabkan oleh bakteri *Salmonella* (Erina, et al, 2017; Prayoga dan Fatmawati, 2018). Infeksi nosokomial dapat disebabkan oleh bakteri *P. aeruginosa* (Bassetti, et al, 2018). Sedangkan, *S. marcescens* adalah penyebab umum infeksi saluran kemih dan lensa mata, serta dapat menyebabkan penyakit endokarditis, osteomielitis, sepsis, infeksi saluran pernapasan dan luka (Khanna, et al., 2013).

Dari hasil penelusuran pustaka yang sudah dilakukan, data kemudian dikelompokkan menurut bagian tanaman, jenis pelarut ekstraksi, bakteri uji, Konsentrasi Hambat Minimumnya (KHM), potensi aktivitas antibakteri, dan kandungan kimia. Hasil analisis data dapat dilihat pada Tabel 1-6.

Tabel 1. Potensi Aktivitas Antibakteri Kulit Batang Coklat

Pelarut	Bakteri	KHM (mg/ml)	Ekstrak (mg/ml)	Zona Hambat (mm)	Potensi
Etanol ¹	<i>E.coli</i>	12,5	100	30±1	Kuat
	<i>P. aeruginosa</i>	12,5	100	30±2	Kuat
	<i>S. aureus</i>	12,5	100	27±1	Kuat
	<i>S. pneumoniae</i>	12,5	100	31±1	Kuat

Sumber : ¹ Nwokonkwo dan Okeke (2014)

Tabel 2. Potensi Aktivitas Antibakteri Daun Coklat

Pelarut	Bakteri	KHM (mg/ml)	Ekstrak (mg/ml)	Zona Hambat (mm)	Potensi
Metanol ²	<i>K. pneumoniae</i>	50	100	23	Kuat
	<i>S. aureus</i>	50	100	23	Kuat
	<i>S. dysenteriae</i>	75	100	17	Sedang

Sumber : ²Singh, et al. (2015)

Tabel 3. Potensi Aktivitas Antibakteri Kulit Buah Coklat

Pelarut	Bakteri	KHM (mg/ml)	Ekstrak (mg/ml)	Zona Hambat (mm)	Potensi
Metanol ²	<i>K. pneumoniae</i>	75	100	14	Lemah
	<i>P. aeruginosa</i>	75	100	13	Lemah
	<i>Salmonella</i> sp.	75	100	16	Sedang
	<i>S. aureus</i>	50	100	15	Lemah
Etanol ³	<i>B. subtilis</i>	16	64	7,67	Tidak efektif
	<i>E. coli</i>	32	64	8,83	Tidak efektif
	<i>S. aureus</i>	8	64	10	Lemah

Sumber : ²Singh, et al. (2015), ³Mulyatni, et al. (2012)

Tabel 4. Potensi Aktivitas Antibakteri Biji Coklat

Pelarut	Bakteri	KHM (mg/ml)	Ekstrak (mg/ml)	Zona Hambat (mm)	Potensi
Metanol	<i>H. pylori</i> BAA009 ⁴	80	100	15±0.5	Lemah
	<i>K. pneumoniae</i> ²	75	100	19	Sedang
	<i>P. aeruginosa</i> ⁵	5	40	12	Lemah
	<i>Salmonella</i> sp. ²	50	100	21	Kuat
	<i>S. marcescens</i> ²	75	100	17	Sedang
	<i>S. aureus</i> ²	50	100	17	Sedang
	<i>S. dysenteriae</i> ²	75	100	18	Sedang
	<i>V. cholera</i> ⁵	1	40	11,33	Lemah
Etanol	<i>E. coli</i> ⁶	15,6	1000	6,31	Tidak efektif
	<i>P. aeruginosa</i> ⁷	7,81	1000	14,20	Lemah
	<i>S. dysenteriae</i> ⁸	15,6	1000	21,13	Kuat

Sumber: ²Singh, et al. (2015), ⁴Lawal, et al. (2014), ⁵Emelda, et al. (2016),
⁶Ariza, et al. (2014), ⁷Kumalasari, et al. (2015), ⁸Wulandari, et al. (2012)

Tabel 5. Potensi Aktivitas Antibakteri Kulit Biji Coklat

Pelarut	Bakteri	KHM (mg/ml)	Esktrak (mg/ml)	Zona Hambat (mm)	Potensi
Etanol	<i>B.cereus</i> ⁹	1.875	100	12,21±0.24	Lemah
	<i>E.coli</i> ⁹	1.875	100	11.23± 21	Lemah
	<i>Salmonella sp.</i> ⁹	1.875	100	11.34±0.53	Lemah
	<i>S. aureus</i> ⁹	1.875	100	10.98±0.31	Lemah
	<i>S. mutans</i> ¹⁰	0,25	2	10,8	Lemah
Metanol	<i>B. cereus</i> ⁹	1.875	100	12,04±0,11	Lemah
	<i>E coli</i> ⁹	1.875	100	11,15±10	Lemah
	<i>S. aureus</i> ⁹	1.875	100	10,87±0,13	Lemah
	<i>Salmonella sp.</i> ⁹	1.875	100	11,45±0,16	Lemah
Aseton	<i>B. cereus</i> ⁹	0.468	100	15,22	Lemah
	<i>E. coli</i> ⁹	0.468	100	16,10	Sedang
	<i>S.sp.</i> ⁹	0.937	100	12,41	Lemah
	<i>S. aureus</i> ⁹	0.937	100	13,11	Lemah

Sumber: ⁹Atindana, et al. (2012), ¹⁰ Yumas (2017)

Tabel 6. Senyawa terkandung dalam tanaman coklat

Bagian Tanaman	Ekstrak	Komponen Senyawa		Keterangan
Kulit Batang	Etanol	Alkaloid, Karboksilat, Flavonoid, Saponin, Tanin	Asam Fenol, Glikosida,	(Nwokonkwo & Okeke, 2014)
Daun	Metanol	Ester, Flavonoid, Keton, Polifenol, Steroid, Tanin, Triterpen	Saponin,	(Singh, et al., 2015; Nayim, et al., 2018)
Biji	Metanol	Alkaloid, Flavonoid, Saponin, Steroid, Tanin, Triterpen	Antrakuinon, Polifenol,	(Singh, et al., 2015; Nayim, et al., 2018)

Kulit Buah	Etanol	Alkaloid, Flavonoid, Tanin, Triterpen	Fenol, Saponin,	(Singh, Datta, et al., 2015)
	Metanol	Alkaloid, Saponin	Flavonoid,	(Mulyatni, et al., 2012; Rachmawaty, et al., 2017)
Kulit Biji	Etanol	Alkaloid, Polifenol, Saponin/Terpenoid, Tanin	Flavonoid,	(Yumas, 2017)

Dari hasil penelusuran pustaka, ekstrak yang memiliki potensi kuat terhadap beberapa bakteri adalah ekstrak etanol kulit batang dengan konsentrasi 100 mg/ml. Kandungan senyawa dalam coklat yang diduga berpotensi sebagai antimikroba adalah polifenol. Senyawa polifenol memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Pada konsentrasi tinggi senyawa polifenol akan menurunkan pertumbuhan dari sel bakteri dan konsentrasi rendah akan menurunkan interaksi antar sel. Mekanisme penghambatan pertumbuhan bakteri adalah dengan menghambat enzim dan merusak substrat (Yumas, 2017).

Pertumbuhan organisme yang dihambat oleh suatu agen antimikroba pada konsentrasi terendah disebut Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan berguna untuk mengatur dosis terapi antibiotik secara akurat dan tes pola sensitivitas antimikroba dari bakteri yang tumbuh lambat (Parija, 2012). Klasifikasi dari kekuatan respon hambat berdasarkan diameter zona hambat terdapat pada Tabel 7.

Tabel 7. Klasifikasi respon hambat

Diameter Zona Hambat	Respon Hambat
<10	Tidak efektif
10-15	Lemah
16-20	Sedang
>20	Kuat

(Mulyadi, et al., 2017).

Secara umum konsentrasi ekstrak berbanding lurus dengan zona hambat yang dihasilkan, sehingga konsentrasi yang tinggi akan menghasilkan diameter hambat yang besar. Hal ini terjadi karena semakin tinggi konsentrasi maka kandungan senyawa aktif akan semakin banyak, sehingga efektivitas dalam menghambat pertumbuhan bakteri akan semakin baik (Purnamasari, et al, 2010; Mulyatni, et al., 2012). Selain memiliki aktivitas antibakteri, tanaman coklat juga berpotensi sebagai antioksidan (Karim, et al., 2014a), fungisidal (Rachmawaty, et al., 2018), *anti-wrinkle*, dan memiliki potensi sebagai agen tabir surya (Karim, et al., 2014b).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil *review* diketahui bahwa, beberapa bagian dari tanaman *Theobroma cacao* L. memiliki aktivitas terhadap bakteri gram negatif dan positif. Sehingga dapat disimpulkan *Theobroma cacao* L. berpotensi sebagai antibiotik alami.

Daftar Pustaka

- Ariza, B. T., Mufida, D.C., Fatima, N. N., Hendrayati, T. I., Wahyudi, T., dan Misnawi. 2014. *In vitro* antibacterial activity of cocoa ethanolic extract against *Escherichia coli*. *International Food Research Journal*. Vol. 21(3): 935-940
- Atindana, J. N., Zhong, F., Mothibe, K. J., Bangoura, M. L., dan Lagnika, C. 2012. Quantification of Total Polyphenolic Content and Antimicrobial Activity of Cocoa (*Theobroma cacao* L.) Bean Shells. *Pakistan Journal of Nutrition*. . Vol. 11(7): 574-579.
- Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., dan Guery, B. 2018. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in context*. Vol. 7: 1-18.
- Bottone E. J. 2010. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clinical microbiology reviews*. Vol 23(2): 382-398.
- Badan Pusat Statistika (BPS). 2018. *Statistik Kakao Indonesia 2017*. Jakarta: Badan Pusat Statistik.
- Emelda, A., Rusli, dan Santi, I. 2016. Kandungan flavanoid total dan aktivitas antimikroba serbuk biji kakao (*Theobroma cacao*) asal Kabupaten Enrekang Sulawesi Selatan. *Pharmaciana*. Vol. 6(2): 207-214.
- Erina, E., Abrar, M., Suyoto, B. A., Dewi, M., Darmawi, D., Darniati, D., dan Bakri, M. 2017. Isolation and Identification of *Salmonella* sp in spleen of male layer chicken in Sibreh farms, Aceh Besar. *Jurnal Medika Veterinaria*. Vol. 11(1): 26-34.
- Karim, A. A., Azlan, A., Ismail, A., Hashim, P., dan Abdullah, N. A. 2014a. Antioxidant Properties of Cocoa Pods and Shells. *Malaysian Cocoa Journal*. Vol. 8(1): 49-56.
- Karim, A. A., Azlan, A., Ismail, A., Hashim, P., Gani, S. S., Zainudin, B. H., dan Abdullah, N. A. 2014b. Phenolic composition, antioxidant, anti-wrinkles and tyrosinase inhibitory activities of cocoa pod extract. *BMC complementary and alternative medicine*. Vol. 14(1): 1-13.
- Kayaputri, I. L., Sumanti, D. M., Djali, M., Indiarto, R., dan Dewi, D. L. 2014. Kajian Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Chimica et Natura Acta*. Vol. 2(1): 83-90.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenke RI). 2017. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2017. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khanna, A., Khanna, M., dan Aggarwal, A. 2013. *Serratia marcescens*- a rare opportunistic nosokomial pathogen and measures to limit its spread in hospitalized patients. *Journal of clinical and diagnostic research*. Vol. 7(2): 243-246.
- Kumalasari, D. C., Suswati, E., dan Misnawi. 2015. Efek Ekstrak Etanol Biji Kakao (*Theobroma cacao*) sebagai Antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* secara *In Vitro*. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. Vol. 3(1): 29-33.
- Lawal, T. O., Olorunnipa, T. A., dan Adeniyi, B. A. 2014. Susceptibility testing and Bactericidal Activities of *Theobroma cacao* Linn. (cocoa) on *Helicobacter pylori* in an *in vitro* stud. *Journal of Herbal Medicine*. Vol. 4(4): 201-207.
- Mulyadi, M., Wuryanti, dan Sarjono, P. R. 2017. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Kadar Sampel Alang-Alang (*Imperata cylindrica*). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. Vol. 20(3): 130-135.
- Mulyatni, A. S., Budiani, A., dan Taniwiryo, D. 2012. Aktivitas antibakteri ekstrak kulit buah kakao (*Theobroma cacao* L.) terhadap *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus*. *Menara Perkebunan*. Vol. 80(2): 77-84.

- Nayim, P., Mbaveng, A. T., Wamba, B. E., Fankam, A. G., Dzotam, J. K., dan Kuete, V. 2018. Antibacterial and Antibiotic-Potentiating Activities of Thirteen Cameroonian Edible Plants against Gram-Negative Resistant Phenotypes. *Scientific World Journal*. Vol. (2018): 1-14.
- Nurmala, Virgiandhy, I. G., Andriani, dan Liana, D. F. 2015. Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013. *eJurnal Kedokteran Indonesia*. Vol. 3(1): 21-28.
- Nwokonkwo, D., dan Okeke, G. 2014. The Chemical Constituents and Biological Activities of Stem Bark Extract of *Theobroma Cacao*. *Global Journal of Science Frontier Research*. Vol 14(4): 1-6.
- O'Neill, J. 2016. *Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. London: HM Government and Wellcome Trust.
- Panganiban, C. A., Reyes, R. B., Agojo, I., Armedilla, R., Consul, J. Z., Dagli, H. F., dan Esteban, L. 2010. Antibacterial Activity of Cacao (*Theobroma Cacao* Linn.) Pulp Crude Extract Against Selected Bacterial Isolates. *JPAIR Multidisciplinary Journal*. Vol. 4(1): 169-181.
- Parija, S. C. 2012. *Textbook of Microbiology and Immunology* (2nd ed.). New Delhi: Elsevier.
- Purnamasari, D. A., Munadzir, E., dan Yogiartono, R. M. 2010. Konsentrasi ekstrak biji kakao sebagai material alam dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*. *Jurnal PDGI*. Vol. 59(1): 14-18.
- Prayoga, I. K. A. dan Fatmawati, N. N. D. 2018. Identifikasi *Salmonella* sp pada feses penjamah makanan di rumah potong ayam RJ dengan metode kultur. *Intisari Sains Medis*. Vol. 9(3): 1-5.
- Rachmawaty, Mu'nisa, A., Hasri, Hartati, Panggara, H., dan Zulkifli, M. 2017. Analisis Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.) Sebagai Kandidat Antimikroba. *Seminar Nasional Lembaga Penelitian UNM*. Vol. 2(1): 667-670.
- Rachmawaty, Mu'nisa, A., Hasri, Hartati, Panggara, H., dan Zulkifli, M. 2018. Active Compounds Extraction of Cocoa Pod Husk (*Theobroma Cacao* L.) and Potential as Fungicides. *Journal of Physics: Conference Series*. Vol. 1028(1): 1-8.
- Rammaert, B., Goyet, S., Beauté, J., Hem, S., Te, V., Try, P. L., Vong, S. 2012. *Klebsiella pneumoniae* related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. *BMC infectious diseases*. Vol. 12(3): 1-7.
- Ronnachit, A., Ellenberger, K. A., Gray, T. J., Liu, E. Y., Gilbey, T. L., Cheong, E. Y., McKew, G. L. 2017. *Streptococcus Pneumoniae* Causing Intra-abdominal and Pelvic Infection: A Case Series. *Cureus*. Vol. 9(12): 1-6.
- Santos, R. X., Oliveira, D. A., Sodre, G. A., Gosmann, G., Brendel, M., dan Pungartnik, C. 2014. Antimicrobial activity of fermented *Theobroma cacao* pod husk extract. *Genetics and Molecular Research*. Vol. 13(3): 7725-7735.
- Sariadji, K., Wati, M., Syamsidar, S., Sundari, S., Khariri, K., dan Sunarno, S. 2015. Waktu Regenerasi Bakteri *Vibrio Cholerae* Pada Medium Apw. *Buletin Penelitian Kesehatan*. Vol. 43(1): 35-40.
- Singh, N., Datta, S., Dey, A., Chowdhury, A. R., dan Abraham, J. 2015. Antimicrobial activity and cytotoxicity of *Theobroma cacao* extracts. *Der Pharmacia Lettre*. Vol. 7(7): 287-294.
- WHO. 2018. The top 10 causes of death. Tersedia pada <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Diakses pada 23 Juni 2019].
- Williams, P. dan Berkley, J. A. 2018. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. *Paediatrics and international child health*. Vol. 38(1): 50-65

- Wulandari, P., Suswati, E., Misnawi, dan Rianul, A. 2012. Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Kakao (*Theobroma cacao*) Terhadap Pertumbuhan *Shigella dysenteriae* secara *In Vitro*. *Jurnal Medika Planta*. Vol. 1(5): 68-75.
- Yumas, M. 2017. Pemanfaatan Limbah Kulit Ari Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.) Sebagai Sumber Antibakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*. Vol. 12(2): 7-20.