

**UJI *MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION* INFUSA DAUN
BERENUK (*Crescentia cujete*) TERHADAP PERTUMBUHAN
*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus***

AINO RASATI MEININ*

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Email: ainorasati@gmail.com

ABSTRAK

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan bakteri yang resisten terhadap antibiotik golongan penisilin. Daun berenuk (*Crescentia cujete*) merupakan salah satu alternatif antibakteri yang berguna menghambat pertumbuhan MRSA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antimikroba dan konsentrasi uji MIC infusa daun berenuk terhadap MRSA. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorik dengan analisis data menggunakan *random sampling* terhadap 12 perlakuan dan 5 pengulangan. Prosedur penelitian adalah dengan uji *minimum inhibitory concentration* dan uji *minimum bactericidal concentration*. Bakteri dibuat suspensi setara dengan *McFarland* 0,5. Suspensi ditantang dengan MRSA dan infusa daun berenuk konsentrasi 256 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 128 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 64 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 16 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 8 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 4 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 2 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 1 $\mu\text{L}/\text{mL}$, dan 0 $\mu\text{L}/\text{mL}$. Suspensi diinkubasi 24 jam dan absorbansinya diukur dengan spektrofotometer. Suspensi diuji pertumbuhan pada agar. Data dianalisa dengan SPSS 26 menggunakan uji ANOVA. Berdasarkan hasil analisa data ANOVA dari hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan pada perlakuan ($P < 0,05$). Nilai MIC pada konsentrasi 8, 16, dan 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$ dilanjutkan pada uji MBC dan hasilnya memperlihatkan bahwa tidak terdapat pertumbuhan koloni MRSA pada ketiga konsentrasi tersebut. Berdasarkan hasil penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat aktivitas antimikroba infusa daun berenuk terhadap MRSA dan konsentrasi uji MIC infusa daun berenuk terhadap MRSA yaitu 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$.

Kata kunci: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, daun berenuk, konsentrasi, *minimum inhibitory concentration*, *minimum bactericidal concentration*.

ABSTRACT

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is a bacterium that is resistant to penicillin class antibiotics. Berenuk leaf (Crescentia cujete) is one of the antibacterial alternatives that is useful to inhibit the growth of MRSA. This study aims to determine the antimicrobial activity and MIC test concentration of berenuk leaf infusa against MRSA. This study uses a laboratory experimental method with data analysis using random sampling of 12 treatments and 5 repetitions. The research procedure is the minimum inhibitory concentration test and the minimum bactericidal concentration test. Bacteria were made into a suspension equivalent to McFarland 0.5. The suspension was challenged with MRSA and berenuk leaf infusion concentrations of 256 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 128 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 64 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 16 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 8 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 4 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 2 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 1 $\mu\text{L}/\text{mL}$, and 0 $\mu\text{L}/\text{mL}$. The suspensions were incubated for 24 hours and the absorbance was measured with a spectrophotometer. Suspensions were tested for growth on agar. Data were analyzed with SPSS 26 using ANOVA test. Based on the results of ANOVA data analysis of the results showed a significant effect on the treatment ($P < 0.05$). MIC values at concentrations of 8, 16, and 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$ were continued in the MBC test and the results showed that there was no growth of MRSA colonies at the three concentrations. Based on the results of this study, it is concluded that there is antimicrobial activity of berenuk leaf infusion against MRSA and the MIC test concentration of berenuk leaf infusion against MRSA is 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$.

Key words: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus, calabash leaf, concentration, minimum inhibitory concentration, minimum bactericidal concentration.*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri menjadi salah satu masalah kesehatan di dunia. Salah satu bakteri yang sering menginfeksi manusia yaitu *Staphylococcus aureus* (Ali *et al.*, 2018). *S. aureus* adalah bakteri patogen Gram positif yang merupakan flora normal pada kulit, mulut dan saluran pernapasan bagian atas. *S. aureus* dapat menyebabkan infeksi paru-paru, radang selaput otak, radang tulang, sinusitis, radang amandel, sepsis, dan infeksi kulit serta saluran pencernaan (Hasanah, 2017).

S. aureus dapat diobati dengan antibiotik. Penggunaan antibiotik dapat menimbulkan resistensi antibiotik pada *S. aureus*. Resistensi antibiotik pada *S. aureus* disebut *methicillin-resistant*

Staphylococcus aureus (MRSA). MRSA juga resisten terhadap antibiotik golongan penisilin seperti *methicillin*, *oxacillin*, *flucloxacillin* dan antibiotik lain dari golongan beta-lactam (Ali *et al.*, 2018). MRSA berpotensi menyebabkan penyakit fatal seperti pneumonia, endocarditis, osteomyelitis dan infeksi nosokomial lainnya (Garoy *et al.*, 2019). MRSA merupakan penyebab utama infeksi nosokomial yang mengakibatkan pasien rawat inap meningkat dua kali lipat dari 127.036 menjadi 278.203 pada tahun 1999-2005 di Amerika Serikat (Garoy *et al.*, 2019). Pada tahun 2006 angka prevalensi MRSA di Indonesia mencapai 23,5%. Resistensi yang demikian dapat mengambat efikasi pengobatan MRSA (Ali *et al.*, 2018).

Salah satu usaha dalam menanggulangi masalah tersebut yaitu menggunakan alternatif seperti antibiotik dari bahan alami. Antibiotik dari bahan alami diharapkan efek samping lebih kecil. Salah satu herbal yang dapat digunakan ialah dengan menggunakan buah berenuk (Hasanah dan Widhiastuti, 2018).

Berenuk (*Crescentia cujete*) atau dalam bahasa Inggris disebut *calabash tree* merupakan tumbuhan yang memiliki banyak manfaat pengobatan. Tumbuhan ini memiliki tinggi 6-10 m, dengan batang pendek, bercabang, dengan batang panjang, mahkota terbuka yang khas. Daun tumbuh berkerumun dan bunga tumbuh pada cabang besar atau pada batang, daunnya memiliki panjang 56 cm. Buah berenuk berbentuk bulat atau lonjong, berwarna hijau, halus dan keras, berdiameter 15-20 cm, dan daging buah berwarna putih (Ridwanuloh dan Nurohmah, 2021).

Berenuk telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional. Daging buah berenuk biasanya digunakan masyarakat untuk mengobati diare, sakit perut, flu, bronkitis, batuk, asma, uretritis, ekspektoran, antitusif, dan pencahar. Daun berenuk digunakan untuk mengobati luka baru, sakit kepala, hipertensi, hematoma, dan tumor (Hasanah, 2017). Daun berenuk mengandung beberapa zat antibakteri antara lain flavonoid 0,52%, tanin 0,64% dan fenol 0,46% (Hasanah dan Widhiastuti, 2018). Kulit berenuk juga memiliki efek antibakteri yang sama dengan daun dan buah berenuk (Hidayati *et al.*, 2018).

Daun berenuk mengandung senyawa berupa alkaloid yaitu saponin, Saponin merupakan zat alkaloid yang dapat merusak asam (DNA dan RNA) bakteri. Tanin sebagai antibakteri berkerja dengan menginaktivasi *adhesin* sehingga bakteri tidak dapat menempel pada sel epitel hospes. Daun berenuk juga

mengandung flavonoid yang akan mengakibatkan lisis dan menghambat proses pembentukan dinding sel. Mekanisme diatas menyebabkan daun berenuk dapat membunuh dan menghambat pertumbuhan bakteri (Aribisala, 2022).

Minimum inhibitory concentration (MIC) adalah konsentrasi minimum sebagai antimikroba yang dapat menghambat mikroorganisme setelah 24 jam diinkubasi (Soelama *et al.*, 2015). Nilai MIC berlawanan dengan sensitivitas mikroba yang diuji. Semakin rendah nilai MIC dari sebuah antibiotik, sensitivitas dari bakteri akan semakin besar (Witasari *et al.*, 2022). Uji MIC dinyatakan dalam satuan mg/L atau µg/mL (Kowalska-Krochmal dan Dudek-Wicher, 2021).

Kandungan yang dimiliki oleh daun buah berenuk ini diharapkan dapat menghambat pertumbuhan dari bakteri MRSA. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antimikroba infusa daun berenuk terhadap MRSA dan untuk mengetahui konsentrasi uji MIC infusa daun berenuk terhadap MRSA.

MATERI DAN METODE

Penelitian akan dilakukan di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat (B2P2TOOT) dan Obat Tradisional Tawangmangu dan Laboratorium Bakteriologi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, pada bulan Desember 2023.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: cawan petri, vortex, ose, rak tabung reaksi, inkubator, api bunsen, autoklaf, tabung reaksi, erlenmeyer, mikropipet *plate spreader*, spektrofotometer, *juicer*, alat tulis.

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorik dengan analisis data menggunakan *random*

sampling terhadap 12 perlakuan dan 5 pengulangan. Prosedur penelitian adalah dengan uji *minimum inhibitory concentration* dan uji *minimum bactericidal concentration*. Bakteri dibuat suspensi setara dengan *McFarland* 0,5. Suspensi ditantang dengan MRSA dan infusa daun berenuk konsentrasi 256 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 128 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 64 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 16 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 8 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 4 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 2 $\mu\text{L}/\text{mL}$, 1 $\mu\text{L}/\text{mL}$, dan 0 $\mu\text{L}/\text{mL}$. Suspensi diinkubasi 24 jam dan absorbansinya diukur dengan spektrofotometer. Suspensi diuji pertumbuhan pada agar. Data dianalisa dengan SPSS 26 menggunakan uji ANOVA.

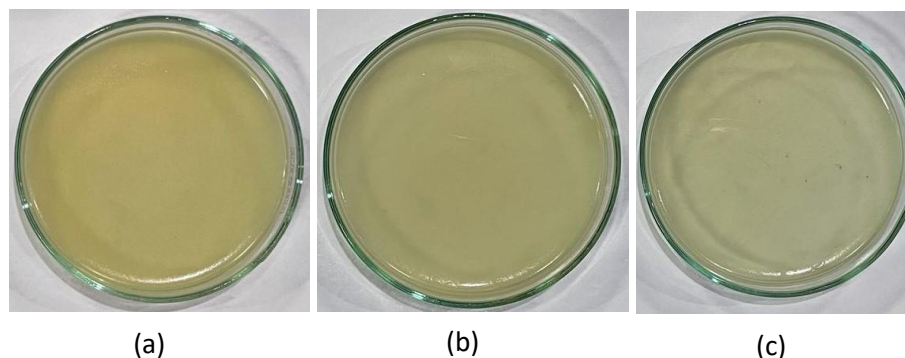
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisa data ANOVA dari hasil penelitian

menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan pada perlakuan ($P < 0,05$). Penentuan nilai MIC dilihat dari nilai absorbansi yang dihasilkan dari spektrofotometer dengan panjang gelombang 456 nm. MIC adalah konsentrasi yang tidak menunjukkan pertumbuhan bakteri atau menunjukkan pertumbuhan bakteri setengah dari standar. Standar dari penelitian ini adalah 1,125 Abs dari perlakuan 0 $\mu\text{L}/\text{mL}$, maka setengah dari standar penelitian ini adalah 0,562, sehingga MIC pada penelitian ini adalah 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$. Hal ini karena konsentrasi 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$ memiliki nilai absorbansi sebesar 0,3132 Abs atau mendekati nilai setengah dari standar. Hasil analisa menunjukkan bahwa nilai absorbansi suspensi MRSA semakin rendah pada konsentrasi yang lebih tinggi (Tabel 4.1).

Tabel 4.1. Nilai absorbansi infusa daun berenuk terhadap MRSA

	Perlakuan	Mean \pm Std. Deviation
P0 (+)	Kloramfenikol	0,26 \pm 0,17 ^a
P0 (-)	0 $\mu\text{L}/\text{mL}$	1,13 \pm 0,39 ^b
P1	0,5 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,90 \pm 0,24 ^c
P2	1 $\mu\text{L}/\text{mL}$	1,15 \pm 0,16 ^d
P3	2 $\mu\text{L}/\text{mL}$	1,06 \pm 0,12 ^a
P4	4 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,65 \pm 0,12 ^a
P5	8 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,77 \pm 0,43 ^a
P6	16 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,89 \pm 0,21 ^a
P7	32 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,31 \pm 0,31 ^a
P8	64 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,47 \pm 0,26 ^a
P9	128 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,42 \pm 0,41 ^a
P10	256 $\mu\text{L}/\text{mL}$	0,34 \pm 0,07 ^a



Gambar 4.1 Hasil uji MBC, (a) konsentrasi 8 $\mu\text{L}/\text{mL}$, (b) konsentrasi 16 $\mu\text{L}/\text{mL}$, (c) konsentrasi 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$.

Nilai MIC pada konsentrasi 8, 16, dan 32 $\mu\text{L}/\text{mL}$ dilanjutkan pada uji MBC. Hasil uji MBC memperlihatkan bahwa tidak terdapat pertumbuhan koloni MRSA pada ketiga konsentrasi tersebut (Gambar 4.1).

Hasil uji MBC menunjukkan bahwa tidak terjadi pertumbuhan koloni MRSA. Uji MBC adalah uji yang dilakukan setelah uji MIC untuk menentukan konsentrasi minimum dari sebuah zat yang diperlukan untuk membunuh mikroorganisme. Uji MBC umumnya dilakukan terhadap bakteri tertentu untuk mengetahui seberapa efektif suatu zat terhadap bakteri tersebut (Omara, 2017). Dalam penelitian ini infusa daun berenuk berperan penting karena terdapat senyawa antibakteri yang dapat menghambat dan membunuh bakteri. Senyawa pada daun berenuk yang berperan sebagai antibakteri adalah flavonoid, fenol, alkaloid dan tanin (Prayitno *et al.*, 2021).

Senyawa yang terdapat pada daun berenuk memiliki cara kerja yang berbeda dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Senyawa yang digunakan berpotensi menghambat bahkan membunuh suatu bakteri tergantung dari konsentrasi dari suatu bahan yang digunakan. Antibakteri adalah suatu zat yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri dan membunuh

bakteri patogen. Antibakteri dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu yang bersifat bakteriostatik yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri dan bakterisidal yang memiliki kemampuan untuk membunuh bakteri (Violando dan Safitri, 2020).

Daun berenuk mengandung senyawa alkaloid sebesar 50,25 (mg/kg ekstrak) dan saponin sebesar 6,12 (mg/kg ekstrak). Alkaloid berfungsi sebagai antibakteri yang mampu mengurai peptida dinding sel bakteri. Hal ini mengganggu pembentukan lapisan dinding bakteri, mengakibatkan kematian pada bakteri (Billacura dan Laciapag, 2017). Saponin merupakan salah satu senyawa yang memiliki kemampuan antibakteri. Cara saponin membunuh bakteri adalah dengan menghambat struktur protein dan enzim dari dalam sel. Saponin merupakan senyawa aktif dengan permukaan yang serupa dengan detergen. Saponin dapat mengurangi pertumbuhan beberapa bakteri dan merusak permeabilitas membran (Billacura dan Pangcoga, 2017).

Daun berenuk mengandung flavonoid sebesar 40,10 (mg/kg ekstrak). Golongan flavonoid polifenol banyak terdapat pada biji-bijian, teh, buah-buahan, dan sayuran. Flavonoid memiliki gugus flavon, flavanon, katekin, dan antosianin dalam struktur molekul yang memiliki aktivitas antioksidan.

Flavonoid berfungsi sebagai antiosteoporosis, antitumor, antivirus, dan antitrombogenik. Konsumsi senyawa flavonoid dari makanan dapat meningkatkan kesehatan. Flavonoid efektif dalam meningkatkan metabolisme energi dengan cara menghambat sistem respirasi menggunakan energi yang cukup besar untuk penyerapan aktif berbagai metabolit dan untuk biosintesis makromolekul (Das *et al.*, 2014).

Daun berenuk mengandung tanin sebesar 35,25 (mg/kg ekstrak). Aktivitas antibakteri tanin dengan kemampuannya untuk menghambat sel mikroba, menginaktivkan enzim, dan menghambat transportasi protein di dalam sel. Tanin bekerja dengan mengeluarkan polipeptida dari dinding sel bakteri yang mengganggu sintesis dinding sel. Akibat gangguan tekanan osmotik dan fisik, sel bakteri mengalami kematian sel (Amin *et al.*, 2019).

Daun berenuk mengandung fenol sebesar 5,50 (mg/kg ekstrak). Fenol memiliki kemampuan merusak komponen peptida pada bakteri Gram positif seperti MRSA. Mekanisme kerja fenol adalah dengan mencegah ikatan asam N-asetilmuramat dalam struktur mukopeptida yang berpengaruh pada elastisitas dinding sel. Gangguan sintesis dinding sel bakteri menimbulkan pembentukan dinding sel yang tidak sempurna (Hasanah dan Widhiastuti, 2018).

Fenol memiliki kemampuan untuk menghancurkan lapisan luar bakteri serta melepaskan protein dari bagian dalam bakteri. Fenol berpengaruh pada protein, menurunkan permeabilitas membran bakteri, dan menyebabkan lisis pada membran sel. Pada kadar yang lebih rendah, fenol memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks protein dengan fenol itu sendiri. Hal ini diikuti oleh penetrasi fenol ke dalam sel dan menyebabkan presipitasi dan denaturasi protein. Fenol menginaktivasi sistem

enzim penting dalam sel bakteri. (Gutierrez, 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat aktivitas antimikroba infusa daun berenuk terhadap MRSA dengan uji MIC dan Konsentrasi uji MIC infusa daun berenuk terhadap MRSA yaitu 32 µL/mL.

REFERENSI

- Ali, M., Avais, M., Hussain, R., Prince, K., Ijaz, M., Chaudhry, M., Firyal, S., Aqib, A.I., Khan, N.U., Sarwar, M.S. and Ali, H., 2018. *Epidemiology and in Vitro Drug Susceptibility of Meca Positive MDR S. aureus From Camel Subclinical Mastitis*. Pak J Zool. 45: 603-609.
- Amin, F., Mahardika, M., Mahardika, M., and Morisca, N. 2019. *Synthesis and characterization of gold nanoparticles using fruit extract of Crescentia cujete L*. Jurnal Pendidikan Kimia. 11(3): 95-99.
- Andrade, S., Ramalho, M. J., Santos, S. B., Melo, L. D. R., Santos, R. S., Guimarães, N., Azevedo, N. F., Loureiro, J. A., and Pereira, M. C. 2023. *Fighting Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus with Targeted Nanoparticles*. International journal of molecular sciences. 24(10): 9030.
- Andrews J. M. 2001. *Determination of Minimum Inhibitory Concentrations*. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 48(1): 5-16.
- Aribisala, J. O., Abdulsalam, R. A., Dweba, Y., Madonsela, K., and

- Sabiu, S. 2022. *Identification of Secondary Metabolites from Crescentia Cujete as Promising Antibacterial Therapeutics Targeting Type 2A Topoisomerases Through Molecular Dynamics Simulation*. Computers In Biology and Medicine. 145.
- Billacura, M. P., and Laciapag, G. C. R. 2017. *Phytochemical screening, cytotoxicity, antioxidant, and anthelmintic property of the various extracts from Crescentia kujete (Linn.) fruit*. Science International. 29(2): 31-35.
- Billacura, M. P., and Pangcoga, K. K. J. 2017. *Phytochemical screening, cytotoxicity, mutagenicity, antimutagenicity, and protective potentials of the different solvent extracts from the air-dried leaves of Crescentia kujete Linn*. International Journal of Advanced and Applied Sciences. 4(4): 118-126.
- Cafiso, V., Bertuccio, T., Spina, D., Campanile, F., Bongiorno, D., Santagati, M., Sciacca, A., Sciuto, C., and Stefani, S. 2010. *Methicillin Resistance and Vancomycin Heteroresistance in Staphylococcus aureus in Cystic Fibrosis Patients*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 29(10): 1277–1285.
- Cheung, G. Y. C., Bae, J. S., and Otto, M. 2021. *Pathogenicity and Virulence of Staphylococcus aureus*. Virulence. 12(1): 547–569.
- CLSI. 2020. *CLSI M100-ED30: 2020 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition*. Clinical and Laboratory Standards Institute. 40(1): 1–296.
- Das, N., Islam, M. E., Jahan, N., Islam, M. S., Khan, A., Islam, M. R., and Parvin, M. S. 2014. *Antioxidant activities of ethanol extracts and fractions of Crescentia kujete leaves and stem bark and the involvement of phenolic compounds*. BMC complementary and alternative medicine. 14: 1-9.
- Eum, L. Y., Materniak, S., Duffley, P., El-Bailey, S., Golding, G. R., and Webster, D. 2021. *Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Gluconate, Intranasal Mupirocin, Rifampin, and Doxycycline Versus Chlorhexidine Gluconate and Intranasal Mupirocin Alone for the Eradication of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Colonization*. Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (Journal officiel de l'Association pour la microbiologie medicale et l'infectiologie Canada). 6(4): 296–306.
- Frickmann, H. 2018. *Impact of MRSA on the Military Medical Service and Diagnostic Point of Care Options for the Field Setting*. European journal of microbiology & immunology. 8(2): 31–33.
- Garoy, E.Y., Gebreab, Y.B., Achila, O.O., Tekeste, D.G., Kesete, R., Ghirmay, R., Kiflay, R. and Tesfu, T. 2019. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*

- (MRSA): *Prevalence and Antimicrobial Sensitivity Pattern Among Patients-A Multicenter Study in Asmara, Eritrea*. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.
- Geriak, M., Haddad, F., Rizvi, K., Rose, W., Kullar, R., LaPlante, K., Yu, M., Vasina, L., Ouellette, K., Zervos, M., Nizet, V., and Sakoulas, G. 2019. *Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 63(5).
- Gutierrez, M. M. A. V. 2022. *Antioxidant Activity of The Terpenoid-Phenol Extract of Crescentia Cujete, Family Bignoniaceae*.
- Hasanah, T. U. 2017. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanolik Biji Pepaya Muda (Carica Papaya L.) Dalam Sediaan Obat Kumur terhadap Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus Aureus*. [Doctoral dissertation]. Fakultas Kedokteran UNISSULA.
- Hasanah, U., and Widhiastuti, H. T. 2018. *Potency of Ethanol Extract from Berenuk (Crescentia kujete L.) Fruit Rind and Flesh as Antibacterial Agents*. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.187(1).
- Hidayati, D. N., Sumiarsih, C., and Mahmudah, U. 2018. *Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun dan Kulit Batang Berenuk (Crescentia kujete L.)*. CENDEKIA EKSAKTA. 3(1).
- Kemalaputri, D. W., Jannah, S. N., and Budiharjo, A. 2017. *Deteksi MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) pada Pasien Rumah Sakit dengan Metode Maldi-Tof MS dan Multiplex PCR*. Jurnal Akademika Biologi. 6(4): 51-61.
- Kowalska-Krochmal, B., and Dudek-Wicher, R. 2021. *The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance*. Pathogens (Basel, Switzerland). 10(2): 165.
- Kwiecinski, J. M., and Horswill, A. R. 2020. *Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: Pathogenesis and Regulatory Mechanisms*. Current opinion in microbiology. 53: 51–60.
- Lai, C. F., Wu, H. Y., and Peng, Y. S. 2013. *Identify Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nasal Carriers in Hemodialysis Patients*. Journal of the Formosan Medical Association. 112(6): 365.
- Liana, P. 2014. *Gambaran kuman Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) di Laboratorium Mikrobiologi Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) periode januari-desember 2010*. Majalah Kedokteran Sriwijaya. 46(3): 171-175.
- Linnaeus, C. 1753. *Species Plantarum*. Exhibentes Plantas Rite Cognitas. 2: 625-626.
- Madhaiyan, M., Wirth, J. S., and Saravanan, V. S. 2020. *Phylogenomic Analyses of The Staphylococcaceae Family Suggest the Reclassification of*

- Five Species Within the Genus Staphylococcus as Heterotypic Synonyms, The Promotion of Five Subspecies to Novel Species, The Taxonomic Reassignment of Five Staphylococcus Species to Mammaliicoccus Gen. Nov., And the Formal Assignment of Nosocomiicoccus to the Family Staphylococcaceae.* International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 70(11): 5926-5936.
- McGuinness, W. A., Malachowa, N., and DeLeo, F. R. 2017. *Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus.* The Yale journal of biology and medicine. 90(2): 269–281.
- Nissa, A., Utami, R., Sari, A. M., and Nursiwi, A. 2018. *Combination Effect of Nisin and Red Ginger Essential Oil (Zingiber Officinale Var. Rubrum) Against Foodborne Pathogens and Food Spoilage Microorganisms.* AIP Conference Proceedings. 14(1).
- Omara S. T. 2017. *MIC and MBC of Honey and Gold Nanoparticles against methicillin-resistant (MRSA) and vancomycin-resistant (VRSA) coagulase-positive S. aureus isolated from contagious bovine clinical mastitis.* Journal genetic engineering & biotechnology. 15(1): 219–230.
- Paul, M., Bishara, J., Yahav, D., Goldberg, E., Neuberger, A., Ghanem-Zoubi, N., Dickstein, Y., Nseir, W., Dan, M., and Leibovici, L. 2015. *Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Vancomycin for Severe Infections Caused by Meticillin Resistant Staphylococcus aureus: Randomised Controlled Trial.* BMJ (Clinical research ed.). 350.
- Prayitno, S. A., Lestari, L. P., Utami, D. R., and Salsabila, N. 2021. *Evaluation of Phytochemicals and Antioxidant Activity (IC50) of Bintaro Fruit Ethanol Extract (Cerberaodollam L.).* Food Science and Technology Journal (Foodscitech). 1-7.
- Pujol, M., Miró, J. M., Shaw, E., Aguado, J. M., San-Juan, R., Puig-Asensio, M., Pigrau, C., Calbo, E., Montejo, M., Rodríguez-Álvarez, R., Garcia-Pais, M. J., Pintado, V., Escudero-Sánchez, R., Lopez-Contreras, J., Morata, L., Montero, M., Andrés, M., Pasquau, J., Arenas, M. D., Padilla, B., Murillas, J., Jover-Sáenz, A., López-Cortes, L. E., García-Pardo, G., Gasch, O., Videla, S., Hereu, P., Tebé, C., Pallarès, N., Sanlloriente, M., Domínguez, M. Á., Càmarà, J., Ferrer, A., Padullés, A., Cuervo, G., and Carratalà, J. 2021. *Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial.* Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 72(9): 1517–1525.
- Ridwanuloh, D., and Nurohmah, R. 2021. *Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Buah Berenuk (Crecentia kujete L.) Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus Dan Eschericia coli.* Pharma Xplore: Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi. 6(1): 60-69.

- Rosenbach, F. J. 1884. *Wund Infections Krankheiten des Menschen*. Mikro Organismen. 329(3): 18-21.
- Shenoy, E. S., Paras, M. L., Noubary, F., Walensky, R. P., and Hooper, D. C. 2014. *Natural History of Colonization with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE): A Systematic Review*. BMC infectious diseases. 14: 177.
- Soelama, H. J., Kepel, B. J., and Siagian, K. V. 2015. *Uji Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Ekstrak Rumpun Laut (Eucheuma Cottonii) Sebagai Antibakteri Terhadap Streptococcus Mutans*. E-Gigi. 3(2).
- Sostales, D. 2016. *Uji Efek Antiinflamasi Topikal Ekstrak Etanol Daun Majapait (Crescetia kujete L.) Terhadap Jumlah Neutrofil dan Ekspresi Siklooksigenase 2 Pada Mencit Terinduksi Karagenin*. [Skripsi]. Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Toelle, N. N. 2014. *Identifikasi dan Karakteristik Staphylococcus Sp. dan Streptococcus Sp. dari Infeksi Ovarium Pada Ayam Petelur Komersial (Identification and Characteristics of Staphylococcus Sp. and Streptococcus Sp. Infection of Ovary in Commercial Layers)*. Jurnal Ilmu Ternak Universitas Padjadjaran. 14(1).
- Violando, W. A., and Safitri, N. M. 2020. *Minimum inhibitory concentration of antimicrobial sulfated polysaccharides of Sargassum cristaefolium against Bacillus subtilis*. Journal of Applied Biological Sciences. 14(2): 136-144.
- Witasari, L.D., Wahyu, K.W., Anugrahani, B.J., Kurniawan, D.C., Haryanto, A., Nandika, D., Karlinasari, L., Arinana, A., Batubara, I., Santoso, D. and Rachmayanti, Y. 2022. *Antimicrobial Activities of Fungus Comb Extracts Isolated from Indomalayan Termite (Macrotermes Gilvus Hagen) Mound*. AMB Express. 12(1): 14.
- Zeng, D., Debabov, D., Hartsell, T. L., Cano, R. J., Adams, S., Schuyler, J. A., McMillan, R., and Pace, J. L. 2016. *Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 6(12).
- Zhang, X., Xiong, T., Gao, L., Wang, Y., Liu, L., Tian, T., Shi, Y., Zhang, J., Zhao, Z., Lu, D., Luo, P., Zhang, W., Cheng, P., Jing, H., Gou, Q., Zeng, H., Yan, D., and Zou, Q. 2022. *Extracellular Fibrinogen-Binding Protein Released by Intracellular Staphylococcus aureus Suppresses Host Immunity by Targeting TRAF3*. Nature communications. 13(1): 5493.
- Zhou, K., Li, C., Chen, D., Pan, Y., Tao, Y., Qu, W., Liu, Z., Wang, X., and Xie, S. 2018. *A Review on Nanosystems as an Effective Approach Against Infections of Staphylococcus aureus*. International journal of nanomedicine. 13: 7333–7347.