

## **Penentuan Nilai *FICI* Kombinasi Ekstrak Kulit Daun Lidah Buaya (*Aloe vera* (L.) Burm.f.) dan Gentamisin Sulfat terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus***

### **Determination of FICI of Ethanolic Extract of Aloe Vera Skin Leaves (*Aloe vera* (L.) Burm.f.) and Gentamicin Sulphate againsts *Staphylococcus aureus***

**Rifani Amalia<sup>1\*</sup>, Rafika Sari<sup>1</sup>, Robiyanto<sup>1</sup>**

Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Jalan Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak 78124

#### **ABSTRAK**

*Terapi utama infeksi pada luka menggunakan antibiotik seperti gentamisin sulfat dapat diaplikasikan secara topikal. Peningkatan kejadian resistensi antibiotik mendorong dilakukannya strategi baru yakni pengombinasian ekstrak tanaman dan antibiotik. Kombinasi keduanya diharapkan dapat mengurangi kejadian resistensi. Kulit daun lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Burm.f.) mengandung antrakuinon yang memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dan nilai Fractional Inhibitory Concentration Index (*FICI*) dari kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dengan gentamisin sulfat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Penentuan nilai Minimum Inhibitory Concentration (*MIC*) menggunakan metode disc diffusion Kirby-Bauer. Konsentrasi larutan ekstrak yang digunakan 1,25; 2,5; 5; 10 mg/mL sedangkan konsentrasi larutan gentamisin sulfat yang digunakan 2,5; 5; 15; 25 µg/mL. Larutan DMSO digunakan sebagai kontrol negatif. Larutan kombinasi dibuat dengan perbandingan volume 1:1 dari nilai *MIC* ekstrak dan gentamisin sulfat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai *MIC* ekstrak etanol kulit daun lidah buaya sebesar 2,5 mg/mL dan *MIC* gentamisin sulfat sebesar 5 µg/mL. Kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat gentamisin sulfat dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat 7,63 mm. Nilai *FICI* kombinasi adalah 2 dan memiliki karakteristik (kekuatan antibakteri) yang tak berbeda (*indifferent*) jika dibandingkan dengan ekstrak tunggal dan gentamisin sulfat tunggal.*

**Kata kunci:** Ekstrak etanol; kulit daun lidah buaya; gentamisin sulfat; *MIC*; *FICI*

#### **ABSTRACT**

*The main therapy of wounds infection using antibiotic such as gentamicin sulfate can be applied topically. Increasing incidence of antibiotic resistance forces new strategy to combine plant extract and antibiotic. These two combinations are expected to reduce the incidence of microbial resistance. Ethanolic extract of Aloe vera skin leaves contain anthraquinone that has antimicrobial activity. The aim of this study was to determine the effect and Fractional Inhibitory Concentration Index (*FICI*) from combination of ethanolic extract of Aloe vera skin leaves and gentamicin sulphate which can inhibit the growth of *Staphylococcus aureus*. Minimum Inhibitory Concentration (*MIC*) determination was used Kirby-Bauer disc diffusion method. The concentration of extract solution used were 1,25; 2,5; 5; 10 mg/mL while the solution concentration of gentamicin sulfate used were 2,5; 5; 15; 25 µg/mL. Solution DMSO was used as negative control. Combination solution was made with volume ratio 1:1 from *MIC* of extract and gentamicin sulphate. The result showed that the *MIC* of the of ethanolic extract of Aloe vera skin leaves was about 2.5 mg/mL and *MIC* gentamicin sulphate was about 5 µg/mL. Combination of ethanolic extract of Aloe vera skin leaves and gentamicin sulfate can inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* with zone of inhibition 7,63 mm. *FICI* of combination was 2 and its antibacterial activity was indifferent compared to single extract and single gentamicin sulphate.*

**Keywords:** Ethanolic extract; Aloe vera skin leaves; gentamicin sulphate; *MIC*; *FICI*

---

**Correspondence author: Rifani Amalia**  
**Email: rifaniamalia@yahoo.com**

## PENDAHULUAN

Penanganan infeksi pada luka menggunakan antibiotik seperti gentamisin sulfat dapat diaplikasikan secara topikal. Kendala yang dihadapi dalam penggunaan antibiotik yakni munculnya resistensi antibiotik. Kejadian resistensi antibiotik yang terus meningkat dari waktu ke waktu mendorong untuk ditemukannya solusi terhadap permasalahan resistensi, salah satunya yaitu dengan cara menggabungkan bahan alam dan antibiotik untuk diamati potensi antibakterinya.

Bahan alam yang secara empiris terbukti dalam mengobati infeksi luka adalah lidah buaya (Banu *et al.*, 2015). Lidah buaya mengandung metabolit sekunder seperti antrakuinon, tanin, saponin, terpenoid, steroid (Kommoun *et al.*, 2011) fenolik dan flavonoid (El Sayed *et al.*, 2016). Lidah buaya memiliki aktivitas antibakteri dan terbukti dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) (He *et al.*, 2011). *S. aureus* adalah salah satu bakteri dari kelompok bakteri Gram positif yang persentasenya cukup besar ditemukan pada luka (Perim *et al.*, 2015).

Nilai *Fractional Inhibitory Concentration Index* (FICI) digunakan untuk menginterpretasikan hasil kombinasi dua senyawa antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri sehingga dari nilai FICI dapat diketahui karakteristik kombinasi, yaitu sinergis, aditif, tak berbeda atau antagonis (Brooks *et al.*, 2013). Penelitian sebelumnya mengatakan kombinasi ekstrak *Colocasia esculenta* dapat meningkatkan efikasi dari gentamisin terhadap bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Blesson *et al.*, 2015). Adanya potensi antibakteri dari kombinasi ekstrak dan antibiotik dapat dijadikan landasan pengembangan alternatif untuk pengobatan infeksi luka yang lebih efektif.

## METODOLOGI

Bahan-bahan yang digunakan, yaitu akuades, etanol 96%, Gentamisin Sulfat (Yantai Justaware Pharmaceutical), kulit daun lidah buaya, dimetil sulfoksida (DMSO) (Merck), dan Mueller Hinton Agar (Guangdong Huankai Microbial Science and Technology).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pyrex® Iwaki), autoklaf (All American Model No. 75X), inkubator (Mammert®), *Laminar Air Flow Laminar Air Flow* (MINIHELIC® II), jangka sorong (Vernier Caliper), mikropipet (Rainin®), timbangan analitik (BEL model M254Ai), *vacuum rotary evaporator* (Rotavapor® II BUCHI).

## Tahapan Penelitian Ekstraksi

Simplisia kulit daun lidah buaya buaya diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Pergantian pelarut dilakukan setiap 24 jam selama 7 hari. Maserat dipekatkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental (DepKes RI, 2008).

## Pembuatan Media

Media *Mueller Hinton Agar* (MHA) sebanyak 38 g dilarutkan dalam 1 L akuades, kemudian dipanaskan sampai larut, dicek pH media, dan disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit (Zimbrow *et al.*, 2003).

## Pembuatan Inokulum Bakteri *S. aureus*

Koloni *S. aureus* berumur 16-24 jam diambil menggunakan jarum ose steril lalu disuspensikan ke dalam 10 mL larutan NaCl 0,9% steril. Kekeruhan yang diperoleh kemudian disetarakan dengan larutan standar Mc Farland 0,5 yaitu setara dengan jumlah pertumbuhan  $1-2 \times 10^8$  CFU/mL (Matuschek *et al.*, 2013).

## Penentuan Nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC)

Nilai MIC ditentukan menggunakan metode *disc diffusion* Kirby-Bauer. Penentuan MIC yang dilakukan terdiri atas penentuan MIC ekstrak kulit daun lidah buaya, penentuan MIC gentamisin sulfat dan penentuan MIC dari kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat.

Konsentrasi larutan ekstrak yang digunakan yakni 1,25; 2,5; 5; 10 mg/mL sedangkan konsentrasi larutan gentamisin sulfat yang digunakan 2,5; 5; 10; 20 µg/mL. Larutan DMSO adalah pelarut ekstrak dan digunakan sebagai kontrol negatif. Konsentrasi larutan kombinasi yang digunakan adalah 1 dan 0,5 dari masing-masing nilai MIC ekstrak etanol kulit lidah buaya dan gentamisin sulfat (Konate *et al.*, 2012). Perbandingan volume ekstrak dan gentamisin sulfat adalah 1:1 (Kon dan Rai, 2012).

Suspensi bakteri *S. aureus* diinokulasikan menggunakan jarum ose steril pada permukaan media MHA. Kertas cakram yang berukuran 6 mm dicelupkan ke dalam larutan sampel lalu diletakkan di atas permukaan media MHA dan ditekan perlahan menggunakan pinset steril. Setelah itu media diinkubasi dalam inkubator pada suhu 35±2°C selama 18-24 jam dan diukur diameter zona hambat yang terbentuk (Kumar, 2016).

### Penentuan Nilai FICI

Nilai FICI dari kombinasi ekstrak kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat dihitung berdasarkan rumus berikut (Dipiro *et al.*, 2008) :

$$FICI = \frac{\text{MIC ekstrak kombinasi}}{\text{MIC ekstrak}} + \frac{\text{MIC gentamisin kombinasi}}{\text{MIC gentamisin}}$$

Nilai FICI sebesar  $\leq 0,5$  menandakan bahwa kombinasi ekstrak kulit daun lidah buaya dan antibiotik berefek sinergis, aditif jika bernilai lebih dari 0,5 dan kurang dari 1, tak berbeda jika bernilai lebih dari 1 dan kurang dari 4, dan antagonis jika lebih dari 4 (Olajuyigbe dan Ofalayan, 2013).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pengukuran Nilai MIC

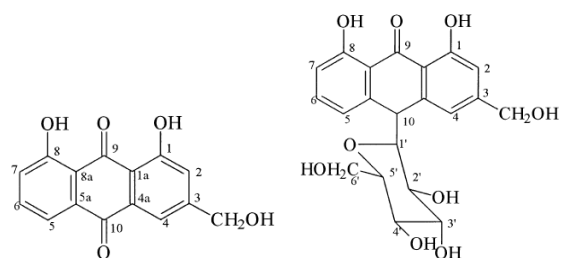
Ada tiga jenis nilai MIC yang ditentukan dalam penelitian ini, yaitu MIC ekstrak etanol kulit daun lidah buaya, MIC gentamisin sulfat dan MIC kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dengan gentamisin sulfat. Nilai MIC ditentukan menggunakan metode *disc diffusion* Kirby-Bauer. Pada metode ini senyawa uji akan berdifusi ke dalam media agar. Parameter yang dilihat adalah terbentuknya zona hambat atau zona bening di sekitar cakram (Pratiwi, 2008). Metode disk difusi merupakan salah metode yang direkomendasikan oleh CLSI dalam penentuan nilai konsentrasi minimum. Menurut Mayrhofer *et al.*, (2008) zona hambat yang diperoleh dari metode difusi berkorelasi baik dengan nilai MIC yang diperoleh dari metode dilusi dan E-test. Menurut Singh *et al.*, (2015) metode disk difusi dan makrodilusi juga berkorelasi dengan baik dalam penentuan MIC. Metode disk difusi bersifat sederhana, murah dan mudah untuk menginterpretasikan hasil uji.

Ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dilarutkan dalam larutan DMSO. Larutan DMSO digunakan sebagai kontrol negatif sebab tidak memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Ekstrak etanol kulit daun lidah buaya pada konsentrasi 2,5; 5; dan 10 mg/mL menghasilkan zona hambat secara berturut-turut sebesar 7,27; 9,0 dan 10,39 mm. Peningkatan konsentrasi ekstrak kulit daun lidah buaya berbanding lurus dengan peningkatan diameter zona hambat. Hal ini disebabkan semakin besar konsentrasi ekstrak maka semakin banyak komponen bioaktif yang terkandung dalam di dalam ekstrak. Pada konsentrasi 1,25mg/mL ekstrak tidak menunjukkan penghambatan pertumbuhan terhadap bakteri *S. aureus* sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai MIC ekstrak etanol kulit daun lidah buaya adalah 2,5 mg/mL. Hal ini sesuai

dengan penelitian Kumar *et al.* (2015) yang menyatakan nilai MIC ekstrak lidah buaya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* adalah 1,2 mg – 5,0 mg/mL. Lidah buaya yang diperoleh dari berbagai lokasi di India menunjukkan bawa faktor geografis berpengaruh terhadap kandungan senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak lidah buaya (Kumar *et al.*, 2015).

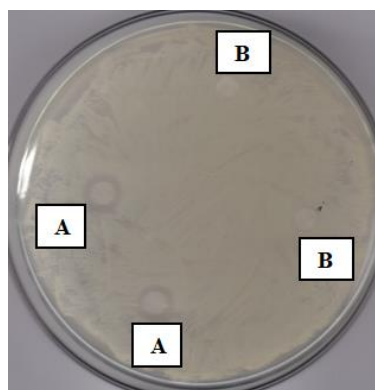
Ekstrak etanol kulit daun lidah buaya diketahui mengandung metabolit sekunder seperti antrakuinon, fenol, flavonoid, steroid, saponin, tanin dan alkaloid (Sari, 2017). Lidah buaya diketahui mengandung antrakuinon sebagai metabolit sekunder utama yang memiliki aktivitas antibakteri. Mekanisme antibakteri antrakuinon yakni dengan menghambat sintesis protein dan sintesis asam nukleat bakteri. Antrakuinon berikatan dengan asam nukleat dan membentuk suatu kompleks yang mengganggu fungsi dari DNA cetakan sehingga sintesis DNA, RNA dan protein bakteri terhambat (Chang dan But, 2001). Antrakuinon yang terkandung dalam lidah buaya meliputi *aloin A*, *aloin B*, *barbaloin*, *aloinoside A/B*, *aloinin B*, *aloin A*, *aloin B*, *aloe-emodin-8-O-glucoside* (El Sayed *et al.*, 2016).

Kadar aloe emodin dan aloin yang terkandung dalam lidah buaya mencapai 8,3 dan 76,1  $\mu\text{mol/g}$  (Chiang *et al.*, 2012). Aloe emodin dan aloin yang berhasil diisolasi dari lidah buaya terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *S. aureus*. Aloe emodin dan aloin memiliki aktivitas antibakteri dengan spektrum yang luas karena selain dapat menghambat *S. aureus* dapat pula menghambat bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli* dan *Shigella sonnei*. Nilai MIC aloe emodin sebesar 125  $\mu\text{g/mL}$  sedangkan MIC aloin sebesar 62,5  $\mu\text{g/mL}$  terhadap bakteri *S. aureus* (Kambizi *et al.*, 2004) gambar 1.



Gambar 1. Struktur kimia (a) aloe emodin, dan (b) aloin (Kambizi *et al.*, 2004)

Pandey *et al.*, (2010) menyatakan antrakuinon memiliki struktur yang analog dengan tetrasiklin. Antrakuinon memiliki 3 cincin sedangkan tetrasiklin memiliki 4 cincin pada strukturnya. Tetrasiklin bersifat bakteriostatik dan menghambat sintesis protein bakteri dengan berikatan pada sisi A (sisi yang berikatan dengan



Gambar 2. Zona hambat, A = ekstrak 2,5 mg/mL dan gentamisin sulfat 5 µg/mL; B = ekstrak 1,25 mg/mL dan gentamisin sulfat 2,5 µg/mL

Tabel I. Diameter zona hambat ekstrak lidah buaya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

No.	Bahan Uji	Zona Hambat (mm)			n =3, x ± SD (mm)
		I	II	III	
1.	Ekstrak 1,25 mg/mL	6,00	6,00	6,00	6,00
2.	Ekstrak 2,5 mg/mL	7,13	7,25	7,43	7,27 ± 0,15
3.	Ekstrak 5 mg/mL	8,70	9,25	9,05	9,00 ± 0,28
4.	Ekstrak 10 mg/mL	10,32	10,55	10,30	10,39 ± 0,14
5.	DMSO (kontrol negatif)	6,00	6,00	6,00	6,00

Keterangan: n = jumlah data, x = rata-rata, SD = standar deviasi

Tabel II. Diameter zona hambat mic gentamisin sulfat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

No.	Bahan Uji	Zona Hambat (mm)			n =3, x ± SD (mm)
		I	II	III	
1.	Gentamisin sulfat 2,5 µg/mL	6,00	6,00	6,00	6,00
2.	Gentamisin sulfat 5 µg/mL	7,60	7,48	7,65	7,57 ± 0,09
3.	Gentamisin sulfat 10 µg/mL	10,40	12,18	11,42	11,33 ± 0,89
4.	Gentamisin sulfat 20 µg/mL	11,68	13,10	12,60	12,46 ± 0,72

Keterangan: n = jumlah data, x = rata-rata, SD = standar deviasi

tRNA) di subunit 30 S ribosom. Ikatan tersebut menyebabkan kesalahan pembacaan antikodon dan kodon sehingga proses sintesis protein terganggu (Siswandono dan Soekarjo, 2008; Dougherty dan Pucci, 2012).

Fenol dan flavonoid juga diketahui memiliki aktivitas antibakteri dengan cara merusak permeabilitas dinding sel bakteri (Sharita *et al.*, 2015). Senyawa fenolik yang terkandung dalam lidah buaya meliputi *coumaric acid derivates*, *malonyl-3,4-O-dicaffeoylquinic acid*, *caffeoyl quinic acid hexoside*, *3-O-caffeoyl-5-O-coumaroylquinic acid* sedangkan senyawa flavonoid meliputi *luteolin-6,8-C-diglucoside* (lucenin II), *luteolin-O-xylosylglucoside malonylated*, *apigenin-6,8-C-diglucoside* (vicenin

II), *luteolin-8-C-glucoside* (orientin), dan *luteolin-6-C-glucoside* (isoorientin) (El Sayed *et al.*, 2016).

Gentamisin sulfat pada konsentrasi 5; 10 dan 20 µg/mL menghasilkan zona hambat secara berturut-turut sebesar 7,57; 11,33 dan 12,46 mm. Gentamisin sulfat merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang dapat membunuh bakteri melalui mekanisme penghambatan sintesis protein dengan cara berikatan di unit ribosom 30S (Brooks *et al.*, 2013). Pada konsentrasi 2,5 µg/mL gentamisin sulfat tidak menunjukkan penghambatan pertumbuhan bakteri *S. aureus* sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai MIC gentamisin sulfat adalah 5 µg/mL. Hal ini sesuai dengan nilai MIC gentamisin sulfat secara teoritis yakni berkisar antara 4 - 16 µg/mL (CLSI, 2014).

Tabel III. Diameter zona hambat kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Bahan Uji	Zona Hambat (mm)			n =3, x ± SD (mm)
Kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya (2,5 mg/mL) dan gentamisin sulfat (5 µg/mL) Perbandingan volume 1:1	8,03	7,45	7,40	7,63 ± 0,35

Keterangan: n = jumlah data, x = rata-rata, SD = standar deviasi

Tabel IV. Hasil penentuan nilai fici kombinasi ekstrak kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Kombinasi		FIC <sub>A</sub>	FIC <sub>B</sub>	FICI	Keterangan
Ekstrak etanol kulit daun lidah buaya (2,5 mg/mL)	Gentamisin sulfat (5 µg/mL)	1	1	2	Tak berbeda ( <i>indifferent</i> )

Keterangan : FIC<sub>A</sub> = Konsentrasi hambat fraksi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya, FIC<sub>B</sub> = Konsentrasi hambat fraksi gentamisin sulfat, FICI = *Fractional Inhibitory Concentration Index*

Konsentrasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat yang digunakan dalam kombinasi masing-masing 2,5 mg/mL dan 5 µg/mL dengan perbandingan volume larutan 1:1. Larutan kombinasi diuji aktivitas antibakteri menggunakan metode *disc diffusion* Kirby-Bauer seperti yang diterapkan pada penentuan nilai MIC kemudian diamati zona hambat yang terbentuk.

Rata-rata diameter zona hambat larutan kombinasi adalah 7,63 mm. Pada penelitian ini juga telah diujikan larutan kombinasi dengan konsentrasi 0,5 dari masing-masing nilai MIC ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat yaitu pada konsentrasi 1,25 mg/mL dan 2,5 µg/mL dengan perbandingan volume 1:1. Namun, kombinasi ini tidak menghasilkan zona hambat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

#### Pengukuran Nilai FICI Kombinasi

Nilai FICI berguna untuk menginterpretasikan hasil kombinasi dua senyawa antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Pada penelitian ini, dalam penentuan nilai FICI digunakan MIC ekstrak tunggal dan MIC gentamisin sulfat tunggal.

Kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat yang menghasilkan nilai FICI yakni 2 yang memiliki karakteristik tak berbeda (*indifferent*). Hal ini menunjukkan bahwa kekuatan antibakteri kombinasi memiliki nilai yang tak berbeda jika dibandingkan dengan ekstrak tunggal dan gentamisin sulfat tunggal.

Kombinasi ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa*) dan gentamisin dapat

menghasilkan karakteristik (kekuatan antibakteri) tak berbeda terhadap bakteri *S.aureus*. Namun, kombinasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) dan gentamisin juga dapat menghasilkan karakteristik (kekuatan antibakteri) sinergis terhadap bakteri *S.aureus* (Rakholiya dan Chanda, 2012). Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi antara ekstrak tanaman dan gentamisin dapat menghasilkan karakteristik (kekuatan antibakteri) yang berbeda-beda. Kandungan metabolit sekunder yang berbeda dalam ekstrak tanaman juga dapat berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri yang dihasilkan setelah dikombinasikan dengan antibiotik.

#### KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak kulit daun lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Burm.f) dan gentamisin sulfat dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat sebesar 7,63 ± 0,35 mm. Nilai *Fractional Inhibitory Concentration Index* (FICI) dari kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya (*Aloe vera*) dan gentamisin sulfat adalah 2 yang menunjukkan bahwa kombinasi memiliki karakteristik (kekuatan antibakteri) tak berbeda (*indifferent*) jika dibandingkan dengan ekstrak tunggal dan gentamisin sulfat tunggal. Aktivitas antibakteri antara ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan gentamisin sulfat tidak saling mempengaruhi.

#### DAFTAR PUSTAKA

Banu, A., Sathyanarayana, B.C., Chattanavar, G. 2015. Efficacy of *Aloe vera* gel againts

- multi-drug resistant bacteria in infected leg ulcers. *AMJ*. 5(6): 305-309.
- Benzie, I.F.F., and Galor, S.W. 2011. *Herbal Medicine : Biomolecular and Clinical Aspect*. 2<sup>nd</sup> ed. CRC Press, New York. 39.
- Blesson, J., Sajin, C.V., Nivya, R.M., Kumar, R. 2015. Synergistic antibacterial activity of natural plant extracts and antibiotics against *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). *WJPPS*. 4(3): 741-763.
- Brooks, G.F., Carroll K.C., Butel, J.S., Murse, S.A., Mietzner, T.A. 2013. *Jawetz, Melnick & Adelberg's: Medical Microbiology*. 26<sup>th</sup> ed. Mc-Graw Hill, New York. 382, 384-399.
- Chang, H.M., and But, P.P.H. 2001. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*. Volume I. World Scientific Publishing, Singapore. 70-71.
- Chiang, H.M., Lin, Y.T., Hsiao, P.L., Su, Y.H., Tsao, H.T., Wen, K.C. 2012. Determination of marked components aloin and aloe emodin in *Aloe vera* before and after hydrolysis. *JFDA*. 20(3): 646-652.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Fourth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA. 30,68.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 174.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M. 2008. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7<sup>th</sup> ed. Mc-Graw Hill, New York. 1720-1721, 1725.
- Dougherty, T.J., and Pucci, M.J. 2012. *Antibiotic Discovery and Development*. Springer, New York. 151.
- El Sayed, A.M., Ezzat, S.M., El Naggar, M.M., EL Hawary, S.S. 2016. In vivo diabetic wound healing effect and hplc-dad-esi-ms/ms profiling of the methanol extracts of eight *Aloe* species. *Rev. Bras. Farmacogn*. 26: 352-362.
- Gunawan, D., dan Mulyani S. 2004. *Ilmu Obat Alam (Farmakogmosi)*. Penebar Swadaya, Jakarta. 81,83.
- He, C.L., Fu, B.D., Shen, H.Q., Jiang, X.L., Wei, X.B. 2011. Fumaric acid, an antibacterial component of *Aloe vera* L. *Afr J Biotechnol*. 10(15): 2973-2977.
- Kambizi, L., Sultana, N., Afolayan, A.J. Bioactive compounds isolated from *Aloe ferox*: a plant traditionally used for the treatment of sexually transmitted infections in the Eastern Cape, South Africa. *Pharm. Biol*. 2004; 42(8): 636-639.
- Kammoun, M., Miladi, S., Ali, Y.B., Damak, M., Gargouri, Y., Bezzine, S. 2011. In vitro study of the PLA-2 inhibition and antioxidant activities of *Aloe vera* leaf skin extracts. *Lipids health dis*. 10: 1-7.
- Kon K, dan Rai M. 2012. Antibacterial activity of *Thymus vulgaris* Essential oil alone and in combination with other essential oils. *Nus Biosci*. 4(1): 50-56.
- Konate K, Mavoungou JF, Lepengue AN, Aworet-Samseny RRR, Hilou A, Souza A, et al. 2012. Antibacterial activity against  $\beta$ -lactamase producing methicillin and ampicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Fractional Inhibitory Concentration Index (FICI) determination. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 1-12.
- Kumar, S. 2016. *Essentials of Microbiology*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi. 560-561.
- Kumar S, Yadav M, Yadav A, Yadav JP. 2015. Comparative analysis of antimicrobial activity of methanolic extracts of *Aloe vera* and quantification of aloe-emodin collected from different climatic zones of India. *ACMICROB*. 6(2): 1-10.
- Matuschek, E., Brown, D.F.J., Kahlmeter, G. 2013. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *CMI*. 20 (4): 255-266.
- Mayrhofer, S., Domig, K.J., Mair, C., Zitz, U., Huys, G., Kneifel, W. 2008. Comparison of broth microdilution, Etest, and agar disk diffusion methods for antimicrobial susceptibility testing of *Lactobacillus acidophilus* group members. *Appl Environ Microbiol*. 74 (12) : 3745-3748.
- Olajuyigbe, O.O., and Ofolayan, A.J. 2013. Evaluation of combination effects of ethanolic extract of *Zizipus mucronata* Willd. Subsp. *Mucronata* Willd. and antibiotics against clinically important bacteria. *Sci World J*. 1-9.
- Pandey R, and Mishra, A. 2010. Antibacterial activities of crude extract of *Aloe barbadensis* to clinically isolated bacterial pathogens. *Appl Biochem Biotechnol*. 160: 1356-1361.
- Perim, M.C., Borges, J. da C., Celeste, S.R.C., Orsolin, E. de F., Mendes, R.R., Mendes, G.O., et al. 2015. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with

- diabetic foot infections. *RSBMT*. 48(5): 546-554.
- Pratiwi, S.T. 2008. Mikrobiologi Farmasi. Erlangga, Jakarta. 188.
- Rakholiya, K., and Chanda, S. 2012. In vitro interaction of certain antimicrobial agents in combination with plant extracts against some pathogenic bacterial strains. *APJTB*. 1466-1470.
- Sari, N., 2017, Penentuan Nilai MIC Ekstrak Etanol Kulit Lidah Buaya (*Aloe vera* Linn) Terhadap Isolat Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* Resisten Antibiotik, Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
- Sharita, K., Rajesh, A., Manjulatha, K., Setty, O.H., Yenugu, S. 2015. Mechanism of antibacterial action of the alcoholic extracts of *Hemidesmus indicus* (L.) R. Br. Ex Shult, *Leucas aspea* (Wild.), *Plumbago zeylanica* L., and *Tridax procumbens* (L.) R. Br. Ex Shult. *Frontiers in Microbiology*. 6: 1-9.
- Singh, A., Sharma, P.K., Majumdar, D.K. 2017. Susceptibility and comparative bioassay study for determination of fluconazole concentrations in *Candida* spp. By both macrodilution and disk diffusion methods. *Indian J Exp Biol*. 20: 377-382.
- Siswandono, dan Soekardjo, B. 2008. *Kimia Medisinal*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Zimbardo, M.J., Power, D.A., Miller, S.M., Wilson, G.E., Johnson, J.A. 2009. *Difco & BBL Manual: Manual of Microbiological Culture Media*. 2<sup>nd</sup> ed. Becton Dickinson, Maryland. 371-372.