

Aktivitas Anti-*Mycobacterium* Ekstrak Lada Hitam (*Piper nigrum*) dan Bawang Bombai (*Allium cepa* L.) serta Kombinasinya

*Anti-Mycobacterium Activity of Black Pepper (*Piper nigrum*) and Onion (*Allium cepa* L.) Extracts, and Their Combination*

Aulia Ulfa¹, Yasmin Nuha Nabilla¹, Mellyana Riswanti¹, Danik Septianingrum¹,
Ziqri Alzahra², Jepri Agung Priyanto^{1*}

¹Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor (IPB University),
Dramaga 16680, Bogor, Indonesia

²Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor (IPB University),
Dramaga 16680, Bogor, Indonesia

*corresponding author, Email: jepriyanto@apps.ipb.ac.id

Rekam Jejak Artikel:

Diterima : 24/09/2024
Disetujui : 28/11/2024

Abstract

Exploration of plant-derived compounds, particularly from black pepper (*Piper nigrum*) and onion (*Allium cepa* L.), is urgently needed to combat tuberculosis (TB) infection as an alternative to currently available antibiotics. This study aimed to evaluate the anti-*Mycobacterium* activity of *P. nigrum* and *A. cepa* extracts and their combination, and to identify their metabolite profiles. Metabolites derived from these plants were extracted using the maceration technique with 70% ethanol. *A. cepa* extract showed a higher extraction yield of 19.18% than *P. nigrum* (8.15%). Among five different formulas (F1-F5), F5 (containing *P. nigrum* extract only) showed the strongest anti-*Mycobacterium* activity with an inhibition zone of 12±0 mm, as assessed using the disc-diffusion method. Consistently, this extract also exhibited the strongest minimum inhibitory concentration (MIC) compared to other formulas, with an MIC value of 0.312 mg/mL, indicating its strong anti-*Mycobacterium* activity. Additionally, all formulas displayed minimum bactericidal concentration (MBC) values greater than 10 mg/mL. LC-MS/MS analysis identified that these two plant extracts have different metabolite profiles, some of which have been reported as antimicrobial agents. In conclusion, the extract derived from *P. nigrum* was more active than *A. cepa* extract and their combination. *P. nigrum* extract is highly promising for further study and development as a plant-based anti-*Mycobacterium* agent.

Key Words: Antibacterial, black pepper, *Mycobacterium smegmatis*, tuberculosis, onion

Abstrak

Eksplorasi senyawa aktif dari tanaman terutama dari lada hitam (*Piper nigrum*) dan bawang bombai (*Allium cepa* L.) dibutuhkan untuk mengatasi infeksi tuberculosis (TB) sebagai alternatif dari antibiotik yang tersedia saat ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas anti-*Mycobacterium* dari ekstrak *P. nigrum*, *A. cepa*, dan kombinasinya serta mengidentifikasi profil metabolitnya. Metabolit yang berasal dari tanaman ini diekstraksi menggunakan teknik maserasi dengan etanol 70%. Ekstrak *A. cepa* menunjukkan hasil ekstraksi yang lebih tinggi yaitu 19,18% daripada *P. nigrum* (8,15%). Di antara lima formula yang berbeda (F1-F5), F5 (hanya mengandung ekstrak *P. nigrum*) menunjukkan aktivitas anti-*Mycobacterium* terkuat dengan zona penghambatan 12±0 mm dengan metode difusi cakram. Ekstrak tersebut juga menunjukkan *minimum inhibitory concentration* (MIC) terkuat dibandingkan dengan formula lain, dengan nilai MIC sebesar 0,312 mg/mL. Selain itu, semua formula menunjukkan nilai *minimum bactericidal concentration* (MBC) lebih besar dari 10 mg/mL. Analisis LC-MS/MS mengidentifikasi bahwa kedua ekstrak tanaman ini memiliki profil metabolit yang berbeda, beberapa di antaranya telah dilaporkan sebagai agen antimikroba. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak yang berasal dari *P. nigrum* lebih aktif daripada ekstrak *A. cepa* dan kombinasinya. Ekstrak *P. nigrum* sangat menjanjikan untuk studi dan pengembangan lebih lanjut sebagai agen anti-*Mycobacterium* berbasis tanaman.

Kata kunci: Antibakteri, bawang bombai, lada hitam, *Mycobacterium smegmatis*, tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberculosis (TBC) merupakan penyakit paru-paru yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Prevalensi penyakit ini tergolong tinggi secara global dan Indonesia menempati posisi ke-2 sebagai negara dengan kasus TBC tertinggi di dunia. Kementerian Kesehatan RI (2022) melaporkan bahwa lebih dari 724.000

penduduk Indonesia menderita TBC. Namun, pengobatan TBC belum optimal karena banyak penderita TBC yang tidak konsisten dalam pengobatan sehingga sering terhenti sebelum pengobatan tuntas (Jiwintarum *et al.*, 2022). Hal ini menyebabkan *M. tuberculosis* dapat bertahan dan mengembangkan resistensinya terhadap antibiotik,

seperti rifampisin dan isoniazid yang kemudian dikenal dengan strain *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB). Penemuan obat TBC baru yang efektif dalam mengatasi MDR-TB memiliki kendala yaitu membutuhkan waktu yang lama karena pertumbuhan bakteri tersebut yang lambat serta adanya persyaratan fasilitas biosafety level 3 untuk melakukan riset terkait *M. tuberculosis*. Di sisi lain, *Mycobacterium smegmatis* dapat digunakan sebagai mikroorganisme pengganti dalam riset pencarian obat TBC karena bakteri tersebut memiliki pertumbuhan yang lebih cepat dan memiliki sensitivitas yang sama dengan *M. tuberculosis* terhadap sebagian besar obat TBC (Lelovic et al., 2020).

Produk herbal telah lama dimanfaatkan secara turun temurun sebagai obat berbagai penyakit, termasuk agen antimikrob (Abdallah dan Koko 2017). Eksplorasi senyawa bioaktif pada tanaman obat terbukti efektif untuk mengatasi berbagai penyakit dan hampir 80% penduduk dunia masih memanfaatkan tanaman obat sebagai kebutuhan primer kesehatan (Beyene et al., 2016). Lada hitam (*Piper nigrum* L.) merupakan salah satu anggota dari genus *Piper* yang kandungan senyawa bioaktif pada buahnya banyak dimanfaatkan untuk tujuan kesehatan, antara lain sebagai antibakteri, antifungi, antitumor, hingga antidepresan (Islam et al., 2015). Lada hitam mengandung senyawa aktif seperti hinokinin (anti-*Mycobacterium* terhadap *M. tuberculosis*), piperin (antivirus SARS-CoV-2, dan antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Salmonella typhi*), alkaloid, tanin, serta flavonoid (antibakteri terhadap *S. aureus*, *S. typhi*, *Escherichia coli*, *Propionibacterium acnes*, dan antifungi *Proteus* sp.) (Lima et al., 2018; Khan et al., 2021; Srivastava & Singh, 2017; Sari et al., 2014).

Tanaman herba lainnya dapat dieksplorasi dari kelompok bawang-bawangan, seperti bawang bombai (*Allium cepa* L.). Tanaman ini merupakan salah satu tanaman obat tertua yang banyak dibudidayakan untuk dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan obat herbal (Martins, 2016). Ekstrak bawang bombai dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, dan *Klebsiella pneumoniae* (Oyawoye et al., 2022). Bioaktivitas tersebut kemungkinan didukung oleh kandungan senyawa aktif pada ekstrak tanaman tersebut, diantaranya mengandung kuersetin, allisin, flavonoid, alkaloid, pektin, tanin, saponin, dan minyak atsiri (Sharma et al., 2019; Pakekong et al., 2016; Anggraini & Retnaningsih, 2022; Rahmi et al., 2019). Aktivitas antibakteri dapat ditingkatkan salah satunya melalui kombinasi ekstrak dari kedua tanaman obat yang berbeda. Kombinasi ekstrak dapat meningkatkan keragaman jenis senyawa dan bioaktivitas senyawa-senyawa tersebut. Lada hitam dan bawang bombai dapat diperoleh dari Lampung. Lada hitam yang

diperoleh di wilayah ini memiliki cita rasa dan aroma yang khas. Pada tahun 2020 Lampung memiliki perkebunan lada sekitar 20.847 ha, dengan produktivitas sebesar 5.575 ton (Dinas Perkebunan Provinsi Lampung 2022). Selain itu, wilayah ini juga termasuk sentra produksi bawang bombai dengan kualitas baik (Dinas Ketahanan Pangan, Tanaman Pangan dan Hortikultura, Kabupaten Lampung Tengah 2022). Oleh karena itu, lada hitam dan bawang bombai yang dipanen dari lokasi tersebut perlu diteliti potensinya sebagai anti-*Mycobacterium*. Hingga saat ini belum ada penelitian yang menganalisis efektivitas anti-*Mycobacterium* dari ekstrak tanaman lada hitam dan bawang bombai, serta kombinasi keduanya. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi ekstrak tunggal dan kombinasi ekstrak lada hitam dan bawang bombai sebagai anti-*Mycobacterium*, serta mengidentifikasi profil metabolitnya. Penelitian ini perlu dilakukan sebagai upaya eksplorasi bahan baku fitofarmaka yang efektif sebagai obat tuberkulosis.

MATERI DAN METODE

Bahan yang digunakan, yaitu bawang bombai, lada hitam, isolat *M. smegmatis* ATCC700084 (koleksi laboratorium Mikrobiologi di Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional, BRIN), etanol, *Mueller Hinton Broth* (MHB), *dimethylsulfoxide* (DMSO), NaCl, agar, air destilasi, dan alkohol. Penelitian dilakukan sejak bulan April hingga Juli 2024 di Laboratorium Penelitian Mikrobiologi, Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.

Ekstraksi lada hitam dan bawang bombai

Bawang bombai impor dikeringkan pada suhu 40-60 °C hingga diperoleh simplisia. Selanjutnya 200 g simplisia bawang bombai dan lada hitam asal Lampung masing-masing dimaserasi dengan 2 L etanol 70%. Maserasi dilakukan 3×24 jam sambil sesekali diaduk. Maserat bawang bombai dan lada hitam selanjutnya disaring dan dipekatkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 50 °C.

Formulasi ekstrak lada hitam dan bawang bombai

Formulasi ekstrak bawang bombai dan lada hitam dilakukan pada lima variasi pada konsentrasi 80 mg/mL. Komposisi masing-masing formula ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi kombinasi ekstrak bawang bombai dan lada hitam

Bahan	Perlakuan (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Ekstrak bawang bombai	100	75	50	25	0
Ekstrak lada hitam	0	25	50	75	100

Uji anti-*Mycobacterium* menggunakan metode cakram

Uji aktivitas anti-*Mycobacterium* dari kombinasi ekstrak bawang bombai dan lada hitam terhadap *M. smegmatis* ATCC700084 dilakukan menggunakan metode cakram. Sebanyak 20 μ L masing-masing formula ekstrak (80 mg/mL) diteteskan pada kertas cakram steril yang telah diletakkan diatas media *Mueller Hinton Agar* (MHA) yang telah diinokulasikan dengan *M. smegmatis* (0,5 McFarland). Kultur selanjutnya diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Diameter zona hambat yang terbentuk selanjutnya diukur dalam satuan milimeter (mm) (NCCLS, 2020).

Penentuan *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan *minimum bactericidal concentration* (MBC)

Penentuan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) dan *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC) dilakukan berdasarkan metode *microbroth dilution*. Suspensi bakteri target yang telah diinkubasi selama 24 jam diencerkan dengan larutan NaCl 0,85% untuk mencapai standar McFarland 0,5 (setara dengan 10^8 CFU/mL). Selanjutnya, pengenceran bertingkat dua kali (*two-fold dilutions*) ekstrak disiapkan pada konsentrasi mulai dari 78 mg/mL hingga 10.000 mg/mL, kemudian ditambahkan ke 96 *well-plate* yang mengandung medium *Mueller Hinton Broth* (MHB) steril hingga volume akhir mencapai 200 μ L pada masing-masing *well*. Kontrol negatif hanya berisi media, *M. smegmatis*, dan DMSO, sedangkan kontrol positif merupakan sumuran yang mengandung rifampisin (1,562 μ g/mL hingga 200 μ g/mL). *Plate* kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Sumuran yang tidak dijumpai adanya pertumbuhan bakteri (medium tetap jernih) ditentukan sebagai sumuran MIC. Selanjutnya, penentuan nilai MBC diperoleh dengan mencawakan sebanyak 100 μ L dari sumuran MIC hingga sumuran dengan konsentrasi ekstrak tertinggi dengan cara disebar pada media MHA. MBC ditentukan berdasarkan cawan petri yang tidak ada pertumbuhan koloni bakteri.

Analisis *liquid chromatography with tandem mass spectrometry* (LC-MC/MS)

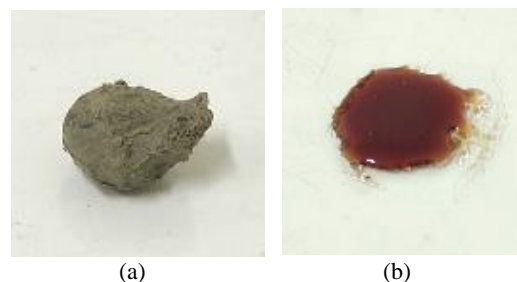
Analisis LC-MS/MS dilakukan pada ekstrak tunggal bawang bombai dan lada hitam untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktif didalamnya. Analisis dilakukan pada mesin LC-MS/MS Xevo G2XS QToF (Quadripole time of flight) mass instrument (Water, USA).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rendemen Ekstrak Bawang Bombai dan Lada Hitam

Hasil esktraksi dari 200 g bawang bombai dan lada hitam memiliki persentase rendemen yang berbeda. Ekstrak bawang bombai yang yang

diperoleh dua kali lebih banyak (38,30 g) dibandingkan dengan ekstrak lada hitam (16,03 g) dengan persentase rendemen berturut-turut yaitu 19,15% dan 8,015%. Kedua ekstrak tanaman tersebut memiliki warna ekstrak dan tekstur yang berbeda. Ekstrak lada hitam berwarna abu-kehijauan, sedangkan ekstrak bawang bombai berwarna merah-kecokelatan. Kedua ekstrak bertekstur pasta (Gambar 1).



Gambar 1. Ekstrak kasar a) lada hitam b) bawang bombai

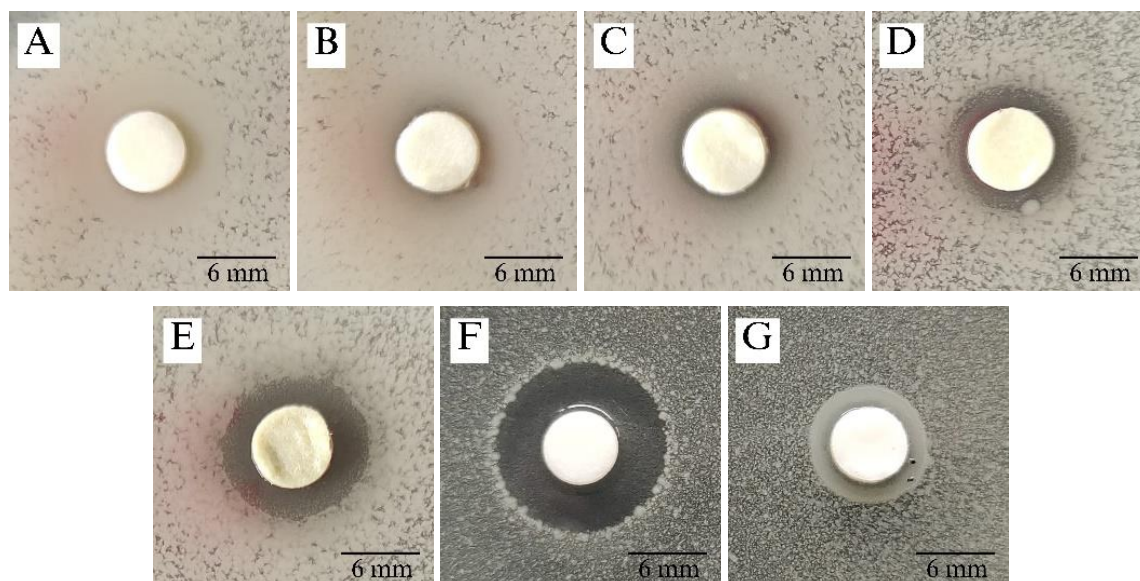
Aktivitas Anti-*Mycobacterium*

Masing-masing formula kombinasi ekstrak maupun ekstrak tunggal bawang bombai atau lada hitam memiliki aktivitas anti-*Mycobacterium* yang bervariasi (Tabel 2). Formula F5 menunjukkan aktivitas anti-*Mycobacterium* paling kuat yang diindikasikan dengan diameter zona hambat terluas dibandingkan dengan formula lainnya (diameter zona hambat: 12 ± 0 mm) (Gambar 2). Disisi lain, ekstrak tunggal bawang bombai memiliki aktivitas antibakteri paling rendah dibandingkan dengan ekstrak lainnya (diameter zona hambat: 7 ± 0 mm). Ekstrak tunggal lada hitam memiliki aktivitas antibakteri yang cenderung lebih aktif dibandingkan dengan ekstrak tunggal bawang bombai dan ekstrak kombinasi kedua tanaman tersebut. Kemampuan ekstrak bahan alam dalam menghambat pertumbuhan *M. smegmatis* dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain kerusakan membran sel bakteri (Riaz *et al.*, 2020), penghambatan lintasan metabolisme spesifik (Jeffrey *et al.*, 2023), penghambatan sintesis dinding sel (Shetty *et al.*, 2018), penghambatan fungsi ribosom (Lin *et al.*, 2014), penghambatan pompa efflux (Šimunović *et al.*, 2021), dan penghambatan replikasi DNA (Szafran *et al.*, 2018).

Tabel 2. Aktivitas anti-*Mycobacterium* ekstrak tunggal dan kombinasi lada hitam dan bawang merah

Formulasi	Komposisi ekstrak bawang bombai: lada hitam (%)	Diameter zona hambat (mm)
F1	100:0	7 ± 0
F2	75:25	8 ± 0
F3	50:50	8 ± 1
F4	25:75	10 ± 0
F5	0:100	12 ± 0
Rifampisin	-	15 ± 1
DMSO	-	0

*keterangan: konsentrasi rifampisin (0,1 mg/mL), DMSO 99%



Gambar 2. Zona hambat terhadap *Mycobacterium smegmatis*. Ekstrak: (A) F1, (B) F2, (C) F3, (D) F4, dan (E) F5, (F) rifampisin (0,1 mg/mL), (G) DMSO 99% (v/v) terhadap *Mycobacterium smegmatis* ATCC 700084.

Nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) dan *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC)

Ekstrak bawang bombai dan lada hitam, serta kombinasi keduanya memiliki nilai MIC yang beragam. Nilai MIC terbaik ditunjukkan oleh F5 (ekstrak tunggal lada hitam) dengan MIC sebesar 0,312 mg/mL. Berdasarkan nilai MIC tersebut, maka ekstrak ini memiliki aktivitas antibakteri yang kuat (Silva et al., 2013). Adapun rifampisin sebagai kontrol positif memiliki MIC sebesar 0,005 mg/mL sehingga tergolong memiliki aktivitas antibakteri yang sangat kuat (Tabel 3). Disisi lain, ekstrak F1 dan ekstrak kombinasi (F2-F4) memiliki nilai MIC yang lebih tinggi yaitu 10 mg/mL, yang mengindikasikan bahwa ekstrak tunggal bawang bombai dan kombinasinya dengan ekstrak lada hitam tergolong tidak aktif terhadap *M. smegmatis*. Disisi lain, seluruh formula menunjukkan nilai MBC lebih dari 10 mg/mL. Seluruh formula ekstrak juga memiliki rasio MIC/MBC lebih dari 4 sehingga ekstrak tunggal lada hitam dan bawang bombai serta kombinasinya tergolong bakteriostatik (Pankey & Sabath, 2004 dalam Dickler et al., 2018).

Profil Senyawa Kimia pada Ekstrak Bawang Bombai dan Lada Hitam

Senyawa kimia pada ekstrak diidentifikasi dari hasil analisis uji LCMS/MS yang menunjukkan bahwa ekstrak bawang bombai dan lada hitam memiliki profil kromatogram yang berbeda.

Tabel 3. Nilai MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) ekstrak bawang bombai dan lada hitam serta kombinasinya terhadap *Mycobacterium smegmatis*.

Formula ekstrak	MIC (mg/mL)	Efektivitas
F1	10	Tidak aktif
F2	10	Tidak aktif
F3	10	Tidak aktif
F4	5	Tidak aktif
F5	0,312	Kuat
Rifampisin	0,005	Sangat kuat

Kandungan senyawa tertinggi dalam ekstrak bawang bombai merupakan kelompok *sesquiterpenes* yang ditunjukkan pada waktu retensi 10,51. Diikuti dengan senyawa lainnya yaitu *phyto甑ingosine*, *kuersetin*, *isoquercetin*, dan *spicatoside-A* (Tabel 4). Adapun pada ekstrak lada hitam, kandungan senyawa tertinggi berupa *piperlyne* dengan waktu retensi 9,45, diikuti dengan senyawa lainnya yaitu *Lycorine-monoacetate*, *3-Keto-decanoyl-S-N-acetyl cysteamine*, *piperine*, *thebainea*, *oxyclophine*, *hinokinin*, *oxazoline*, dan *tetracosadiene* (Tabel 5). Kuersetin dan hinokinin telah dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* (Sasikumar et al., 2018; Korala et al., 2021; Silva et al., 2009). Selain itu, senyawa-senyawa lain yang terkandung dalam ekstrak tersebut juga telah dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba seperti antivirus, antibakteri, hingga antikanker (Tabel 4 dan Tabel 5).

Tabel 4. Profil Metabolit sekunder ekstrak bawang bombai

No	Waktu retensi (menit)	Formula	Senyawa	Aktivitas	Referensi
1	4,445	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	Kuersetin	Anti- <i>Mycobacterium</i>	Sasikumar <i>et al.</i> , (2018)
2	5,542	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	Isoquercetin	Antivirus	Mbikay dan Chretien (2022)
3	5,935	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	Spicatoside-A	Antikanker	Ramalingam dan Kim (2016)
4	10,51	C ₁₄ H ₂₂ O ₆	Sesquiterpenes	Antifungi	Du <i>et al.</i> , (2020)
5	12,242	C ₁₈ H ₃₉ NO ₃	Phytosphingosine	Antibakteri	Dayan (2008)

Tabel 5. Profil metabolit sekunder ekstrak lada hitam

No	Waktu retensi (menit)	Formula	Senyawa	Aktivitas	Referensi
1	6,048	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅	Lycorine-monoacetate	Antibakteri	Bendaif <i>et al.</i> , 2018
2	8,944	C ₁₄ H ₂₅ NO ₃ S	3-Keto-decanoyl-S-N-acetyl cysteamine	Antibakteri	Kass 1968
3	10,350	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	Piperine	Antibakteri	Haq <i>et al.</i> , 2021
4	10,442	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	Piperlyne	Antibakteri	Moraru <i>et al.</i> , 2019
5	11,300	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	Thebainea	Antibakteri	Hasanpour <i>et al.</i> , 2023
6	12.263	C ₂₀ H ₂₉ NO ₃	Oxycipine	Antibakteri	Wu <i>et al.</i> , 2020
7	12,590	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	Hinokinin	Anti- <i>Mycobacterium</i>	Koirala <i>et al.</i> , 2021
8	16,171	C ₂₀ H ₃₇ NO	Oxazoline	Antibakteri	Martins <i>et al.</i> , 2015
9	18,569	C ₂₄ H ₄₆ NO	Tetracosadiene	Antibakteri	Viviana <i>et al.</i> , 2023

SIMPULAN

Ekstrak lada hitam dan bawang bombai memiliki aktivitas anti-*Mycobacterium* yang berbeda. Ekstrak lada hitam lebih aktif terhadap *M. smegmatis* dengan aktivitas anti-*Mycobacterium* yang tergolong kuat dengan nilai MIC sebesar 0,312 mg/mL, dibandingkan dengan ekstrak bawang bombai dan kombinasinya. Beberapa jenis metabolit sekunder dengan aktivitas antibakteri terdeteksi pada ekstrak lada hitam dan bawang bombai. Ekstrak lada hitam mengandung *lycorine-monoacetate*, *3-keto-decanoyl-S-N-acetyl cysteamine*, *piperine*, *piperlyne*, *thebainea*, *oxycipine*, *hinokinin*, *oxazoline*, *tetracosadiene*, sedangkan ekstrak bawang bombai mengandung *kuersetin*, *isokuersetin*, *spicatoside-A*, *sesquiterpenes*, *phytosphingosine*.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) Riset Eksakta (RE) tahun 2024.

DAFTAR REFERENSI

Abdallah, E.M., & Kokom W.S. 2017. Medicinal plants of antimicrobial and immunomodulating properties. In: Méndez-Vilas A, editor. *Antimicrobial research:*

Novelbioknowledge and educational programs. Formatex Research Center. Spain.

Anggraini, S., & Retnaningsih, A. 2022. Skrining fitokimia dan uji daya hambat ekstrak bawang bombai (*Allium cepa* L.) terhadap bakteri *Escherichia coli* penyebab diare. *JAF*, 7(1), pp. 1-12.

Bendaif, H., Melhaoui, A., Ramdani, M., Elmsellem, H., Douez, C. & El Ouadi, Y. 2016. Review on application and management of medicinal plants for the livelihood of the local community. *J Resour Develop Manag*, 22, pp. 33-39.

Dayan, N. 2008. *Skin Aging Handbook.* William Andrew. Norwich.

Dickler, N.W., Holtom P., & Spellberg B. 2018. Busting the myth of “static vs cidal”: a systemic literature review. *Infectious Diseases Society of America*, 66, pp. 1470-1474.

Dinas Ketahanan Pangan, Tanaman Pangan, dan Hortikultura Kabupaten Lampung Tengah. 2022. Panen Bawang Bombay di Demplot Saptomulyo Kecamatan Kota Gajah. <https://dkptph.lampungengahkab.go.id/album-panen-bawang-bombay-di-demplot-saptomulyo-kecamatan-kota-gajah.html> . Diakses 21 Oktober 2024.

- Dinas Perkebunan Provinsi Lampung. 2022. Penyajian data statistik persebaran luas areal dan produksi komoditas lada dinas perkebunan di provinsi lampung tahun 2020 melalui peta gis (geographic information system). <https://disbun.lampungprov.go.id/detail-post/penyajian-data-statistik-persebaran-luas-areal-dan-produksi-komoditas-lada-dinas-perkebunan-di-provinsi-lampung-tahun-2020-melalui-peta-gis-geographic-information-system>. Diakses 21 Oktober 2024.
- Du, F.Y., Ju, G.L., Xiao, L., Zhou, Y.M., dan Xia, W. 2020. Sesquiterpenes and cyclodepsipeptides from marine-derived fungus *Trichoderma longibrachiatum* and their antagonistic activities against soil-borne pathogens. *Marine Drugs*, 18(165), pp. 1-10.
- Hasanpour, Z., Salehi, P., Aliahmadi, A., Hoseinpour, M., Behboodi, H., Staerkm, D. & Bararjanian, M. 2023. Semi-synthesis of novel thebaine derivatives with low cytotoxicity and their antibacterial and antihemolytic properties. *Med Chem Res*, 32, pp. 1713–1725.
- Islam, M.S., Noor, M.A. & Hossain, M.S. 2015. Chemical investigation of bioactive compounds of black pepper. *Int J Pharm Sci Res*, 6(4), pp. 1721–1726.
- Jeffrey, L.N., Ardrey, A., Hafiz, T.A., Dyer, L.A., Warman, A.J., & Mosallam, N. 2023. Identification of 2-aryl-quinolone inhibitors of cytochrome bd and chemical validation of combination strategies for respiratory inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infect Diseases*, 9(2), pp. 221–238.
- Jiwintarum, Y., Diarti, M.W., Adnyana, I.G.A. & Tamhid, H.A. 2022. Antibacterial activity of the combination of *Mentha spicata* and *Allium sativum* extracts on the growth of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Scientific Journal of Pharmacy*, 18(1), pp. 101-120.
- Kass, L.R. 1968. The antibacterial activity of 3-decynoyl-N-acetylcysteamine. *Journal of Biological Chemistry*, 243(12), pp. 3223-3228.
- Khan, A.U., Talucder, M.S.A., Das, M., Noreen, S. & Pane, S. 2021. Prospect of the black pepper (*Piper nigrum* L.) as natural product used to an herbal medicine. *Journal Medical Science*, 12(9), pp. 563-573.
- Koirala, N., Modi, B., Subba, R.K., Panthi, M. & Xiao, J. 2021. *Medicinal Plants in Targeting Tuberculosis II*. Springer Nature. Singapore.
- Lelovic, N., Mitachi, K., Yang, J., Lemieux, M.R., Ji, Y. & Kurosu, M. 2020. Application of *Mycobacterium smegmatis* as a surrogate to evaluate drug leads against *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Antibiotics*, 73, pp. 780-789.
- Lima, R.G.D., Barros, M. & Laurentiz, R.D.S. 2018. Medicinal attributes of lignans extracted from *Piper cubeba*: current developments. *ChemPubSoc*, 7, pp. 180-191.
- Lin, Y., Li, Y., Zhu, N., Han, Y., Jiang, W., & Wang, Y. 2014. The antituberculosis antibiotic capreomycin inhibits protein synthesis by disrupting interaction between ribosomal proteins L12 and L10. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(4), pp. 2038–2044.
- Martins, N. 2016. Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre- and post-harvest conditions: a review. *Food Chem*, 211, pp. 41–50.
- Mbikay, M., & Chrétien, M. 2022. Isoquercetin as an Anti-Covid-19 Medication: A Potential to Realize. *Front Pharmacol*, 13, pp. 1-13.
- Moraru, A.C., Rosca, I., Craciun, B., Nicolescu, A., Chriac, A.E. & Voicu, V. 2019. Insights of the antimicrobial activity of piperine extracted from *Piper nigrum* L. *Farmacia*, 67(6), pp. 1099-1105.
- NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard). 2020. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Ninth information supplement. 30th edition. NCCLS, Malvern, PA, 40(1), pp. 1-294.
- Oyawoye, O.M., Olotu, T.M., Nzekwe, S.C., Idowu, J.A., Abdullahi, T.A., Babatunde, S.O., Ridwan, I.A., Batiha, G.E., Idowu, N., Alorabi, M. & Faidah, H. 2022. Antioxidant potential and antibacterial activities of *Allium cepa* (onion) and *Allium sativum* (garlic) against the multidrug resistance bacteria. *Bull Natl Res Cent*, 46, pp. 214.
- Pakekong, E.D., Homenta, H. dan Mintjelungan, C.N. 2016. Uji daya hambat ekstrak bawang bombai (*Allium cepa* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro. *Pharmacon*. 5(1), pp. 32-38.
- Rahmi, M., Sari, T.M. dan Melia, A. 2019. Uji aktivitas antijamur minyak atsiri bawang bombai (*Allium cepa* L.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. *JPFI*. 8(1), pp. 6-11.

- Ramalingam, M. dan Kim, S.J. 2016. Pharmacological activities and applications of spicatoside a. *Biomolecules and Therapeutics*, 24(5), pp. :469-474.
- Riaz, M.S., Kaur, A., Shwayat, S.N., Behboudi, S., Kishore, U., & Pathan, A.A. 2020. Dissecting the mechanism of intracellular *Mycobacterium smegmatis* growth inhibition by platelet activating factor C-16. *Front Microbiol*, 11, pp. 1–14.
- Sasikumar, K., Ghosh, A.R., & Dusthacker, A. 2018. Antimycobacterial potentials of quercetin and rutin against *Mycobacterium tuberculosis* h37rv. *3 Biotech*, 8(427), pp. 1-6.
- Sari, D.R.A.P., Yustiantara, P.S., Paramita, N.L.P.V. & Wirausta, I.M.A.G. 2014. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol buah lada hitam (*Piper nigrum* L.) terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. *Jurnal Farmasi Udayana*, 3(2), pp. 40-43.
- Sharma, D., Rani, R., Chaturvedi, M., Rohilla, P. & Yadav, J.P. 2019. In silico and in vitro approach of *Allium cepa* and isolated kuersetin against MDR bacterial strains and *Mycobacterium smegmatis*. *S Afr J Bot*, 124 , pp. 29-35.
- Shetty, A. & Dick, T. 2018. Mycobacterial cell wall synthesis inhibitors cause lethal ATP burst. *Front Microbiol*. 9, pp. 1–9.
- Silva, A.C.O, Santana, E.F., Saraiva, A.M., Coutinho, F.N., Castro, R.H.A., Pisciotano, M.N.C., Amorim, E.L.C. & Albuquerque, U.P. 2013. Which approach is more effective in the selection of plants with antimicrobial activity?. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 1(1), pp. 1-9.
- Silva, M.L.A., Martins, C.H.G., Lucarini, R., Sato, D.N., Pavanb, F.R., Freitas, N.H.A., Andrade, L.N., Pereira, A.C., Bianco, T.N.C., & Vinholis, A.H.C. 2009. Antimycobacterial activity of natural and semi-synthetic lignans. *Z. Naturforsch. C*, 64, pp. 779–784.
- Šimunović, K., Solnier, J., Alperth, F., Kunert, O., Možina, S., & Bucar, F. 2021. Efflux Pump inhibition and resistance modulation in *Mycobacterium smegmatis* by *Peucedanum ostruthium* and its coumarins. *Antibiotics*, 10, pp. 1–17.
- Srivastava, A.K. & Singh, V.K. 2017. Biological action of *Piper nigrum* - the king of species. *European Journal of Biological Research*, 7(3), pp. 223-233.
- Szafran, M.J., Kołodziej, M., Skut, P., Medapi, B., Domagała, A., & Trojanowski, D. 2018. Amsacrine derivatives selectively inhibit mycobacterial topoisomerase I (topa), impair *M. smegmatis* growth and disturb chromosome replication. *Front Microbiol*, 17(9), pp. 1–13.
- Wu, C., Zhang, Q., Yang, F., Song, M., Sun, Y., Zhang, Y., Li, X., Ge, D., Liu, N. & Zhang, H. 2020. New oxylipins from *Siegesbeckia glabrescens* as potential antibacterial agents. *Fitoterapia*, 145, pp. 104613.