



Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Delima Merah (*Punica granatum L.*) terhadap Pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus* Secara In Vitro

Antibacterial Effectiveness of Red Pomegranate Peel Extract on the Growth of *Lactobacillus acidophilus* in vitro

Susanna Halim,¹ Florenly,¹ Shely Anggriani²

¹Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

Email: drgsusannahalim81@gmail.com

Received: February 14, 2023; Accepted: June 29, 2023; Published online: July 2, 2023

Abstract: *Lactobacillus acidophilus* is a Gram-positive bacterium that causes caries. It is known that natural ingredients of red pomegranate peel extract (*Punica granatum L.*) have antibacterial effect. This study aimed to determine the effectiveness of red pomegranate peel extract in inhibiting the growth of *Lactobacillus acidophilus*. This was a laboratory and experimental study using a post-test only design with a control group design. Samples were *Lactobacillus acidophilus* bacteria. Sample size was determined using the Federer's formula, and five repetitions were obtained for each group. Data were analyzed with One Way ANOVA and Post Hoc LSD tests. The results showed that the average diameters of the inhibition zones of red pomegranate peel extract (*Punica granatum L.*) at concentrations of 25%, 50%, 75%, and 0.2%, chlorhexidine (positive control), and DMSO (negative control) on the growth of *Lactobacillus acidophilus* were 16.08±1.16 mm, 17.66 ±0.60 mm, 18.76±0.54 mm, 14.04±0.90 mm, and 0 mm. Statistic tests showed significant differences between various concentrations of red pomegranate peel extract and the positive control ($p<0.05$). The secondary metabolite compounds contained in red pomegranate peel extract (*Punica granatum L.*) were saponins, flavonoids, tannins, triterpenoids, and glycosides. In conclusion, various concentrations of red pomegranate peel extract (*Punica granatum L.*) have antibacterial effect to inhibit the growth of *Lactobacillus acidophilus*.

Keywords: *Lactobacillus acidophilus*; red pomegranate peel; antibacterial effect

Abstrak: *Lactobacillus acidophilus* merupakan bakteri Gram positif penyebab terjadinya karies. Bahan alami dari ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*) telah dikenal memiliki efek antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak kulit buah delima merah dalam menghambat pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus*. Metode penelitian ialah eksperimental laboratorium dengan *post-test only with control group design* dengan menggunakan sampel bakteri *Lactobacillus acidophilus*. Penentuan besar sampel menggunakan rumus Federer dan diperoleh lima kali pengulangan tiap kelompok. Analisis data menggunakan uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc LSD*. Hasil penelitian mendapatkan rerata diameter zona hambat pada ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 25%, 50%, 75%, *chlorhexidine* 0,2% (kontrol positif) dan DMSO terhadap pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus* ialah 16,08±1,16 mm; 17,66± 0,60mm; 18,76±0,54 mm; 14,04±0,90 mm; dan 0 mm. Uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna antara ekstrak kulit buah delima merah berbagai konsentrasi dengan kontrol positif ($p<0,05$). Kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak kulit buah delima merah yaitu saponin, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan glikosida. Simpulan penelitian ini ialah ekstrak kulit buah delima merah berbagai konsentrasi memiliki kemampuan antibakteri untuk menghambat pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus*.

Kata kunci: *Lactobacillus acidophilus*; kulit buah delima merah; efek antibakteri

PENDAHULUAN

Karies merupakan masalah kesehatan rongga mulut yang masih banyak dikeluhkan oleh masyarakat.¹ Salah satu faktor penyebab yang berperan penting yaitu mikroorganisme.² Bakteri kariogenik adalah bakteri yang menyebabkan terbentuknya karies gigi,³ dan yang umum ditemukan ialah *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus acidophilus*.⁴

Lactobacillus acidophilus adalah bakteri Gram positif berbentuk batang.⁵ Bakteri ini memiliki kemampuan untuk menghasilkan asam laktat⁶ yang dapat menyebabkan penurunan pH hingga di bawah 5,5,⁷ yang mengakibatkan hilangnya mineral pada enamel gigi atau disebut proses demineralisasi yang dapat berlanjut menjadi karies gigi.⁸

Pemberian antibakteri merupakan cara untuk mengatasi bakteri patogen.⁹ Dalam bidang kedokteran gigi sering digunakan *chlorhexidine* sebagai bahan anti bakteri.¹⁰ Penggunaan *chlorhexidine* jangka panjang memberikan efek samping sehingga diperlukan bahan alternatif yang lebih aman digunakan.^{11,12} Buah delima merah (*Punica granatum* L.) merupakan salah satu bahan yang banyak digunakan sebagai obat tradisional karena buah ini memiliki potensi antibakteri kuat.^{13,14}

Delima merupakan tanaman buah-buahan berasal dari negara Iran, dan banyak ditemukan tumbuh di daerah Cina Selatan dan Asia Tenggara termasuk Indonesia.¹⁵ Buah delima di Indonesia terbagi atas warna buah merah, putih, dan hitam.¹⁶ Buah delima merah memiliki rasa lebih manis dan segar dibandingkan jenis buah delima lainnya.¹⁷ Ekstrak buah delima merah (*Punica granatum* L.) memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus mutans*.¹⁸⁻²⁰ Ekstrak kulit buah delima merah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Vibrio cholera*²¹ sedangkan ekstrak kulit buah delima putih memiliki efek antibakteri terhadap *Streptococcus sanguinis*.²²

Ekstrak buah delima memiliki potensi sebagai antibakteri karena terbukti efektif terhadap berbagai jenis bakteri baik dari bagian buah maupun kulit dan biji buahnya. Ekstrak etanol buah delima lebih efektif dibandingkan ekstrak etanol batang sereh dalam menghambat bakteri *Escherichiacoli*.²³ Ekstrak kulit buah delima mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dan bakteri *Streptococcus mutans* secara bermakna.²⁴⁻²⁶ Hasil penelitian Nozohour et al²⁷ menyatakan bahwa ekstrak kulit buah delima dan ekstrak biji buah delima menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, namun ekstrak kulit buah delima menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih kuat dibandingkan ekstrak biji buah delima.

Berdasarkan hal-hal yang telah dipaparkan maka peneliti terdorong untuk mengetahui lebih lanjut mengenai uji efektivitas antibakteri ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus* secara *in vitro*. Sejauh ini belum ada laporan penelitian mengenai efek antibakteri yang dikandung kulit buah delima merah terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus*. Juga ketersediaan buah delima merah di Indonesia memungkinkan dan memudahkan peneliti untuk mendapatkan buah delima merah tersebut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan rancangan *post-test only with control group design* secara *in vitro*. Penelitian ini dilakukan pada bulan April – Desember 2022. Populasi penelitian ialah biakan murni bakteri *Lactobacillus acidophilus*.

Besar sampel untuk setiap kelompok penelitian dihitung menggunakan rumus Federer. Pada penelitian ini digunakan lima kelompok perlakuan yang terdiri dari: Kelompok I, ekstrak kulit buah delima merah dengan konsentrasi 25%; Kelompok II, ekstrak kulit buah delima merah dengan konsentrasi 50%; Kelompok III, ekstrak kulit buah delima merah dengan konsentrasi 75%; Kelompok IV, *chlorhexidine* sebagai kontrol positif; dan Kelompok V, dimetil sulfoksida (DMSO) sebagai kontrol negatif. Berdasarkan rumus perhitungan Federer maka masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari lima sampel bakteri *Lactobacillus acidophilus* dalam *Petri dish* dengan jumlah keseluruhan sampel pada penelitian ini ialah 25 sampel. Penelitian ini menggunakan

metode karakteristik simplisia untuk penetapan kadar air, penetapan kadar sari larut dalam air, kadar sari larut dalam etanol, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam dalam simplisia kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*).^{28,29} Pada pembuatan ekstrak digunakan metode maserasi untuk menghasilkan ekstrak kental,³⁰ kemudian dilakukan metode pengujian warna menggunakan masing-masing pereaksi pada skrining fitokimia secara kualitatif untuk mengetahui senyawa metabolit yang terkandung di dalam ekstrak kulit buah delima merah.³¹

Uji antibakteri pada ekstrak kulit buah delima merah dilakukan dengan merendam kertas cakram pada ekstrak dengan konsentrasi berbeda selama 15 menit. Kertas cakram diletakkan pada *Petri dish* yang terdapat bakteri *Lactobacillus acidophilus*, kemudian dimasukkan ke dalam inkubator selama 24 jam dengan suhu 37°C, dan dihitung lebar diameter zona hambat yang terbentuk menggunakan jangka sorong.³²

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 menunjukkan hasil uji karakteristik simplisia kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*) Hasil uji kadar air serbuk simplisia kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*) adalah 8,65%. Uji kadar sari larut dalam air dan kadar sari larut dalam etanol didapatkan hasilnya 55,38% dan 44,79%. Hasil uji kadar abu total didapatkan 4,57%. Sedangkan uji kadar abu tidak larut asam didapatkan hasilnya 1,67%.

Tabel 1. Hasil uji karakteristik simplisia kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*)

No	Penetapan	Hasil (%)
1.	Penetapan kadar air	8,65
2.	Penetapan kadar sari larut dalam air	55,38
3.	Penetapan kadar sari larut dalam etanol	44,79
4.	Penetapan kadar abu total	4,57
5.	Penetapan kadar abu tidak larut asam	1,67

Tabel 2 memperlihatkan hasil skrining fitokimia pada ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*) yang menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*) mengandung senyawa saponin, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan glikosida.

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*)

Golongan senyawa	Pereaksi	Pengamatan	Hasil
Alkaloid	Mayer	Tidak terdapat endapan	-
	Dragendrof	Tidak terdapat endapan	-
	Bouchardat	Tidak terdapat endapan	-
Saponin	Air + Hcl 2n	Terbentuk busa	+
Flavonoid	Mg + Hcl Pekat + Amil	Lapisan amil alkohol	+
	Alkohol	berwana kuning, jingga, merah, hijau	
Tanin	FeCl ₃	Hijau kehitaman	+
Triterpenoid	Liebermann-Burchard	Ungu	+
Glikosida	H ₂ SO ₄ Pekat + Molish	Terdapat cincin ungu	+

Keterangan: +, Positif (Terdapat golongan senyawa); -, Negatif (Tidak terdapat golongan senyawa)

Uji antibakteri dilakukan dengan metode difusi cakram pada ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum L.*) terhadap pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus*. Hasil uji antibakteri menunjukkan terbentuknya zona bening/zona hambat yang diukur menggunakan jangka sorong. Tabel 3 memperlihatkan hasil diameter zona hambat. Ekstrak kulit delima merah (*Punica granatum L.*) konsentrasi 75% memiliki rerata dan standar deviasi diameter zona hambat terbesar yaitu 18,76±0,54 mm, sedangkan *chlorhexidine* 0,2% (kontrol positif) memiliki standar deviasi

zona hambat terkecil yaitu $14,04 \pm 0,90$ mm, sedangkan DMSO (kontrol negatif) tidak memiliki diameter zona hambat terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus*.

Tabel 3. Nilai diameter zona hambat ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, *chlorhexidine* 0,2% (kontrol +), dan DMSO (kontrol -) terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus*

Kelompok perlakuan	Diameter zona hambat (mm)					Rerata \pm SD	Nilai p
	1	2	3	4	5		
I	16,1	14,1	16,4	16,7	17,1	16,08 \pm 1,16	
II	18,1	17,1	17,3	18,5	17,3	17,66 \pm 0,60	
III	19,1	18,6	18,1	19,5	18,5	18,76 \pm 0,54	
IV	14,3	13,1	14,6	15,1	13,1	14,04 \pm 0,90	0,000*
V	0	0	0	0	0	0	

Keterangan: *Terdapat perbedaan efektivitas antibakteri yang bermakna ($p \leq 0,05$)

Tabel 4 memperlihatkan hasil uji normalitas Shapiro-Wilk diameter zona hambat ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus* dengan $p=0,066^*$ yang menunjukkan data berdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$). Nilai p normalitas ekstrak kulit delima merah konsentrasi 50% tidak jauh berbeda dengan kontrol positif, dan hasil normalitas tertinggi didapatkan pada konsentrasi buah delima merah 75% sehingga analisis data dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc*.

Tabel 4. Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk

Kelompok	Konsentrasi	Normalitas	Homogenitas
		p	p
Ekstrak kulit delima merah	25%	0,164	0,066*
	50%	0,220	
	75%	0,876	
K+		0,284	
K-		0	

Keterangan : K+ kontrol positif ; K- kontrol negatif; *Bermakna

Tabel 5 memperlihatkan hasil uji *Post Hoc* yang menunjukkan adanya perbedaan efektivitas antibakteri yang bermakna ($p \leq 0,05$). Konsentrasi 75% mendapatkan hasil yang paling efektif di antara konsentrasi lainnya. artinya ekstrak kulit delima merah konsentrasi 75% dapat menjadi alternatif antibakteri alami.

Tabel 5. Perbedaan daya hambat antara dua kelompok berbeda dengan uji statistik *Post Hoc* LSD

	Kelompok	Mean diff	p
I	II	-1,5780*	0,004*
	III	-2,6780*	0,000*
	IV	2,0420*	0,000*
	V	16,0820*	0,000*
II	III	-1,1000*	0,032*
	IV	3,6200*	0,000*
	V	17,6600*	0,000*
III	IV	4,7200*	0,000*
	V	18,7600*	0,000*
IV	V	14,0400*	0,000*

Keterangan: *Terdapat perbedaan efektivitas antibakteri yang bermakna ($p \leq 0,05$)

BAHASAN

Hasil uji karakteristik simplisia (Tabel 1) menunjukkan bahwa kadar air pada simplisia kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) tidak melebihi 10%, yang berarti telah memenuhi persyaratan dan aman untuk digunakan sebagai bahan penelitian karena kadar air yang tinggi berpotensi menjadi tempat berkembang dan bertumbuhnya mikroorganisme.³³

Hasil skrining fitokimia ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) mengandung senyawa saponin, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan glikosida sebagai senyawa metabolit sekunder (Tabel 2). Saponin dan triterpenoid memiliki efektivitas antifungi; tanin dan glikosida sebagai antioksidan; sementara flavonoid efektif sebagai antibakteri.³⁴ Hasil penelitian pada buah ara (*Ficus carica* L.) dilaporkan mengandung senyawa yang sama yaitu saponin, tanin, steroid, dan flavonoid, yang terbukti efektif sebagai antibakteri.³⁵ Flavonoid berpotensi sebagai antibakteri dengan mekanisme kerja mampu menghambat sintesis asam nukleat, fungsi membran sel, serta metabolisme energi sehingga pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus* terhambat.³⁶

Hasil zona hambat dan rerata standar deviasi yang didapatkan pada konsentrasi ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) 25%, 50%, 75%, *chlorhexidine* 0,2% (kontrol positif), dan DMSO (kontrol negatif) sebesar 16,08±1,16 mm, 17,66±0,60 mm, 18,76±0,54 mm, 14,04±0,90 mm, dan 0 mm (Tabel 3). Penelitian Bastari et al³⁷ yang menggunakan ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus* mendapatkan rerata daya hambat pada konsentrasi 20%, 40%, 80%, kontrol positif, dan kontrol negatif sebesar 7,2 mm, 8,3 mm, 11,2 mm, 8,0 mm, dan 0,6 mm secara berurut. Perbandingan yang tidak jauh berbeda antara ekstrak kulit buah delima merah dengan ekstrak mengkudu terjadi karena keduanya mengandung senyawa flavonoid yang memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri,³⁸ sedangkan hasil rerata yang didapat pada ekstrak kulit buah delima merah terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* sebesar 20,01±0,26 mm.³⁹ Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak kulit delima merah lebih efektif menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif yaitu bakteri *Lactobacillus acidophilus* dan *Staphylococcus aureus* karena dinding sel bakteri Gram positif lebih sederhana dibandingkan struktur dinding sel bakteri Gram negatif.⁴⁰

Semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka semakin besar daya hambat terhadap bakteri.⁴¹ Hal ini dibuktikan pada penelitian Wulandari⁴² yang menggunakan ekstrak kulit buah alpukat (*Persea americana* Mill) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* mulai dari konsentrasi ekstrak 20%, 40%, 60% dan 80%, dan didapatkan rerata zona hambat sebesar 5,26±0,63 mm, 6,1±0,48 mm, 6,68±0,29 mm, dan 8,05±0,23 mm. Konsentrasi ekstrak yang bertambah menghasilkan zona hambat yang lebih besar dikarenakan kandungan senyawa antibakteri juga bertambah.⁴³ Berdasarkan perbandingan antar konsentrasi didapatkan nilai $p \leq 0,05$ artinya terdapat perbedaan efektivitas antibakteri yang bermakna antara seluruh kelompok perlakuan. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa ekstrak kulit buah delima merah konsentrasi 75% lebih efektif dibandingkan kontrol positif dan dapat dijadikan alternatif antibakteri alami. Hal ini sejalan dengan penelitian Endrowahyudi et al⁴⁴ yang menggunakan ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap bakteri *Enterococcus faecalis* yang menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antibakteri dan lebih efektif dibandingkan kontrol positif karena terdapat kandungan flavonoid yang mampu menghambat fungsi membran sel dan menghambat pertumbuhan bakteri.

Delima merah yang diekstraksi dengan proses maserasi dapat mencegah terjadinya kerusakan komponen senyawa kimia sehingga efektivitas antibakteri pada delima merah tidak akan berkurang.⁴⁵ Saat ini delima merah telah dimanfaatkan sebagai larutan kumur yang diketahui mampu mengurangi perlekatan bakteri pada permukaan gigi.⁴⁶ Penggunaan obat kumur delima merah memberikan hasil optimal dibandingkan gel karena obat kumur dapat menjangkau dan membersihkan seluruh permukaan gigi.⁴⁷

SIMPULAN

Ekstrak kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) mengandung golongan senyawa

metabolit sekunder yaitu saponin, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan glikosida. Ekstrak kulit buah delima merah dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% terbukti memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *Lactobacillus acidophilus* yang lebih kuat dibandingkan *chlorhexidine* (kontrol positif).

Konflik Kepentingan

Peneliti menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Simbolon R. Hubungan kebiasaan jajan dengan status karies gigi anak sekolah di SD Negeri Suanae. *Intelektiva*. 2020;01(11):211-7.
2. Hakim RF, Fakhurrazi, Editia A. Pengaruh air perasan jeruk nipis terhadap pertumbuhan bakteri *Lactobacillus acidophilus*. *J Syiah Kuala Dent Soc*. 2018;3 (1):1-5.
3. Suryani N, Nurjanah D, Indriatmoko DD. Aktivitas antibakteri ekstrak batang kecombrang (*Etilingera elatior* (Jack) R.M.Sm.) terhadap bakteri plak gigi *Streptococcus mutans*. *J Kartika Kimia*. 2019;2(1):23-9 .
4. Haryati E, Pratiwi R W. Uji aktivitas antibakteri pasta gigi ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa* L) terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus*. *J Farm Sains*. 2020; 4 (1):1-14.
5. Kinanti DR, Joey J, Nasrulloh H, Purbojo S, Fuadi MK, Faridl M. Uji sensitifitas bahan aktif pada pasta gigi terhadap bakteri penyebab karies gigi (*Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus acidophilus*). *Laporan Pencil Promik Kelompok IV*. 2018;4:1-20.
6. Ratna, Triovanta U, Darwin. Produksi asam laktat dari fermentasi limbah cair olahan kelapa dengan variasi konsentrasi inokulum *Lactobacillus acidophilus*. *Serambi Engineering*. 2020;V(4):1398-405.
7. Bilqis NM, Erlita I, Putri DKT. Daya hambat ekstrak bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) terhadap pertumbuhan bakteri *Lactobacillus acidophilus*. *DENTIN*. 2018;2(1):26-31.
8. Ameriagitri AZ, Hubungan antara pH saliva dengan indeks DMF-T anak yang mengkonsumsi air PDAM dan air sumur gali. *DENTIN*. 2020;4 (1):6-10.
9. Mariani Y, Yusro F, Wardenaar E. Aktivitas ekstrak metanol daun ulin (*Eusideroxylon Zwgeri* Teijsm & Binn) terhadap empat jenis bakteri patogen. *Jurnal Biologi Tropis*, 2020;20(1):94-101.
10. Zubaidah N, Juniarti DE, Basalamah F. Perbedaan daya antibakteri ekstrak temulawak 3,125% dan *chlorhexidine* 0,2% terhadap *Lactobacillus acidophilus*. *Conservative Dentistry Journal*. 2018; 8(1):11-9.
11. Lianah W, Ayuwardani N, Hariningsih Y. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol seledri terhadap pertumbuhan bakteri *Actinomyces* sp. dan *Lactobacillus acidophilus*. *Duta Pharma Journal*. 2021;1(1):32-9.
12. Busman, Edrizal, Utami DWP. Uji efektivitas antibakteri ekstrak buah anggur hijau (*Vitis vinifera*) terhadap daya hambat laju pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus acidophilus*. *J Ensiklopediaku*. 2020;2(3):325-32.
13. Muthmainnah B. Skrining fotokimia senyawa metabolit sekunder ekstrak etanol buah delima (*Punica granatum* L.) dengan metode uji warna. *Jurnal Media Farmasi*. 2017;XIII(2):23-8.
14. Diniasti M, Delima AR, Zakki M. Antibacterial effect of white pomegranate peel extract against *Streptococcus sanguinis*. *ODONTO Dent J*. 2020;7(10):18-24.
15. Hardana, Hari, Warganegara E. Ekstrak buah delima sebagai antibiotik pengobatan infeksi MRSA. *Majority*. 2015;4(9):83-7.
16. Harling VNV. Penentuan kadar asam elagat ekstrak metanol kulit buah dan biji buah delima (*Punica granatum* L.). *SoSCIED*. 2019;2(1):30-3.
17. Wahid RAH. Analisis kualitatif dan kuantitatif tanin ekstrak kulit buah delima putih (*Punica granatum* L.) menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). *Indonesian Journal Pharmacy and Natural Product (IJPNP)*. 2020;3(2):11-21.
18. Susetyo AA, Hernawati S, Indartin D. Daya hambat ekstrak buah delima merah terhadap pertumbuhan *Porphyromonas Gingivalis*. *J Pustaka Kesehat*. 2017;5(2):352-5.
19. Smith A, Jackson JMS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J. Med Microbiol*. 2001;50(2001):940-6.
20. Kholisa, Purwanto, Hernawati S. Ekstrak buah delima merah (*Punica granatum* L.) terhadap penurunan

- jumlah koloni *Streptococcus mutans*. e-Jurnal Pustaka Kesehatan. 2018;6(2):351-7.
21. Yunus FM, Sabuna AC, Nge STM. Uji aktivitas antibakteri ekstrak kulit buah delima merah terhadap pertumbuhan *Vibrio cholera*. J Pendidik dan Sains Biol. 2018;1(3):10-6.
 22. Attamimi FA. Antibacterial activity test of ant nest tuber (*Myrmecodia Pendens*) crude extract against *Streptococcus sanguinis* compared to chlorhexidine. MKB. 2015;49(2):94–101.
 23. Novitri SA, Kurniati, N F. Pengaruh kombinasi ekstrak etanol kulit buah delima (*Punica granatum L.*) dengan batang sereh (*Cymbopogon citratus*) terhadap bakteri *Escherichia coli* ATCC 8739. Jurnal Kesehatan Medika Sainika 2021;12(1):198-203. DOI:10.30633/jkms.v12i1.893
 24. Benslimane S, Rebai O, Djibaoqui R, Arabi A. Pomegranate peel extract activities as antioxidant and antibiofilm against bacteria, isolated from caries and supragingival plaque. Jordan Journal of Biological Sciences (JJBS). 2020;13(3):403-12.
 25. Ferrazzano GF, Scioscia E, Sateriale D, Pastore G, Colicchio R, Pagliuca C, et al. In vitro antibacterial activity of pomegranate juice and peel extracts on cariogenic bacteria. Biomed Res Int, 2017;2017:2152749. Doi: 10.1155/2017/2152749.
 26. El-Sharkawy M, El-Malt M, Mostafa M. Evaluation of the antimicrobial effects of pomegranate extract on *Streptococcus mutans*. Al-Azhar Dental Journal for Girls. 2019;6(4):467-73. DOI:10.21608/adjg.2019.7614.1084
 27. Nozohour Y, Golmohammadi R, Mirnejad R, Fartashvand M. Antibacterial activity of pomegranate (*Punica granatum L.*) seed and peel alcoholic extracts on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from health centers. Journal of Applied Biotechnology Reports . 2018;5(1):32-6. Doi:10.29252/jabr.01.01.06
 28. Halim S, Girsang E, Lister INH, Nasution AN. Effectivity of gel ethnolic extract of senggani leaves (*Melastoma candidum D.Don*) in increasing the number of fibroblast cells and thickness of collagen fibers against socket wound after tooth extraction on male white rats. ASRJETS. 2019;60(1):159-73.
 29. Halim S, Halim H, Lister INE, Sihotang S, Nasution AN, Girsang E. Efektivitas gel ekstrak etanol daun senggani (*Melastoma candidum D. Don.*) terhadap diameter luka pasca pencabutan gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). BIOMA J Ilm Biol. 2021;10(1) 44-53.
 30. Handoyo DLY. Pengaruh lama waktu maserasi (perendaman) terhadap kekentalan ekstrak daun sirih (*Piper betle*). Jurnal Farmasi Tinctura, 2020;2(1):34-41.
 31. Pangow ME, Bodhi W, de Queljoe E. Skrining fitokimia dan uji toksisitas dari ekstrak etanol daun manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). Pharmacon. 2018;7(3):97-109.
 32. Tjiptoningsih UG. Uji daya hambat air perasan buah lemon (*Citrus Limon (L.) BURM. F*) terhadap pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetem comitans*. JITEKGI: 2020;16(2):86-96.
 33. Nirmala E, Yuniarni U, Hazar S. Pemeriksaan karakteristik simplisia dan penapisan fitokimia simplisia dan ekstrak etanol daun suji (*Draceana angustifolia (Medik.) Roxb.*). Pharmacy. 2022;2(2):1-4.
 34. Halim S, Angela T, Florenly, Rusip G. A review pharmacological activities of *Melastoma malabathricum*. Teikyo Medical Journal (TMJ). 2022;4 (8):7257-62.
 35. Farhan MI, Chusniasih D, Marcellia S. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun tin (*Ficus carica L.*) terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Pharmacon. 2022;11(1):1328-34.
 36. Amanda EA, Oktiani BW, Panjaitan FUA. Efektivitas antibakteri ekstrak flavonoid Propolis *Trigona Sp* (*Trigona thorasica*) terhadap pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis*. DENTIN Jurnal Kedokteran Gigi. 2019;3(1):23-8.
 37. Bastari M, Wijaya D, Ismalayani. Efektivitas daya hambat ekstrak mengkudu (*Morinda cutrofolia L.*) terhadap pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus*: Studi In Vitro. Jurnal Kesehatan Gigi dan Mulut. 2022;4(2):88-93.
 38. Rauf A, Tahar N, Resnia. Aktivitas penghambatan fraksi daun delima (*Punica granatum L.*) terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Jurnal Kesehatan. 2019;1:70-6.
 39. Hassan SM, Hamad AK, Shallal AF. The effect of pomegranate extracts on bacteria. Journal of Raparin University. 2018;5(15):5-18.
 40. Hamidah MN, Rianingsih L, Romadhon R. Aktivitas antibakteri isolat bakteri asam laktat dari Peda dengan jenis ikan berbeda terhadap bakteri *E. coli* dan *S. aureus*. Jurnal Ilmu dan Teknologi Perikanan. 2019;1(2):11-21.
 41. Darsono PV, Fajriannor TM. Aktivitas antibakteri ekstrak dadangkak (*Hydrolea spinosa*) terhadap bakteri *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Jurnal Ilimiah Ibnu Sina. 2020;5(1):

- 117-27.
42. Wulandari G, Rahman AA, Rubiyanti R. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol kulit buah alpukat (*Persea americana* Mill) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Media Informasi*. 2019;15(1):74-80.
 43. Anggraini ND, Manalu K, Tambunan EPS. Uji efektivitas antibakteri ekstrak etanol bunga kecombrang (*Etlintera elatior*) terhadap pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*. *Klorofil*. 2022;6(1):38-42.
 44. Endrowahyudi H, Ardy ES, Nawawi AP. Potensi hambat ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap pertumbuhan *Enterococcus faecalis*. *Medika Kartika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2019;2(2):123-34.
 45. Prestiandari E, Hernawati S, Dewi LR Daya hambat ekstrak buah delima merah terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. e- *Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2018;6(1):192-8.
 46. Kholifa M. Manfaat larutan kumur ekstrak etanol biji delima (*Punica granatum* l) 4% dalam meningkatkan pH Saliva. *Univ Research Colloquium (URECOL)*. The 13th University Research Colloquium 2021 Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Klaten: 2021. P. 264-8.
 47. Pribadi IMS, Rusminah N, Komara I. Pengaruh berkumur ekstrak buah delima merah terhadap terapi gingivitis. *Dentika Dental Journal*. 2016;19(1):56-61.