



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

Uji Aktivitas Antibakteri Getah Biduri (*Calotropis gigantea*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*.

Athala Rania Insyra^{1*}, Eustachius Hagni wardoyo², Bayu Tirta Dirja³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Departemen Mikrobiologi Universitas Mataram, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

³ Departemen Mikrobiologi Universitas Mataram, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:

athalaraniaa@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: *Staphylococcus aureus* adalah salah satu bakteri penyebab morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi yang paling sering di seluruh dunia. Obat tradisional di Indonesia dapat dikembangkan lebih lanjut dalam upaya peningkatan pelayanan kesehatan. Tujuan penelitian lebih lanjut terkait tanaman tradisional juga sangat diperlukan mengingat penggunaan obat antibiotik untuk mengatasi bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki potensi untuk menimbulkan resistensi dan hal tersebut akan berdampak pada pemilihan obat.

Metode: Metode yang digunakan yaitu metode difusi Kirby-Bauer Disc Diffusion. Metode difusi cakram Kirby-Bauer merupakan metode yang paling sering digunakan untuk penentuan sensitivitas agen antimikroba dari bakteri yang diisolasi dari spesimen klinis

Hasil: Pada kelompok ekstrak getah biduri 100% didapatkan rata-rata zona hambat 19,13 mm, kelompok 75% didapatkan rata-rata zona hambat 15,80 mm, kelompok 50% didapatkan rata-rata zona hambat adalah 9,73 mm, kelompok 25% didapatkan rata-rata zona hambat 4,77 mm, kelompok amoxicillin (K+) didapatkan rata-rata zona hambat 34,57 mm, dan pada kelompok DMSO (K-) didapatkan rata-rata zona hambat 0.00 mm.

Kesimpulan: Adanya aktivitas antibakteri ekstrak getah biduri (*Calotropis gigantea*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro. Dari hasil zona hambat terendah dihasilkan oleh kelompok ekstrak getah biduri 25% sedangkan zona hambat tertinggi dihasilkan oleh kelompok ekstrak getah biduri 100%.

Kata kunci: Uji aktivitas, antibakteri, *Staphylococcus aureus*, getah, biduri, *Calotropis gigantea*

PENDAHULUAN

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri penyebab morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi yang paling banyak di seluruh dunia¹. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram positif berbentuk kokus, fakultatif anaerob, tidak membentuk endospora dan tidak dapat bergerak². Patogen ini dapat menyebabkan berbagai macam penyakit, mulai dari infeksi kulit hingga pneumonia dan sepsis^{1,2,3}.

Pada dua dekade terakhir, studi epidemiologi menunjukkan peningkatan infeksi akibat *Staphylococcus aureus* di dunia. Data di Amerika Serikat dan Eropa menunjukkan bahwa

Staphylococcus aureus merupakan bakteri yang sering menyebabkan infeksi dengan prevalensi 18-30 % dan angka kejadian infeksi yang hampir sama banyak di wilayah Asia⁴. Laporan terakhir World Health Organization (WHO) dalam Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance menunjukkan bahwa Asia Tenggara memiliki angka tertinggi dalam kasus resistensi antibiotik di dunia, khususnya infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap Methicilin yaitu sebanyak 21,11 % dari 25 kota yang sudah diteliti⁵.

Kemunculan bakteri resisten yang cepat yang terjadi di seluruh dunia dapat membahayakan efektifitas dari antibiotik Beberapa dekade setelah



pasien diobati dengan antibiotik, infeksi bakteri kembali menjadi ancaman^{6,7}. Peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik memberikan peluang besar untuk mendapatkan senyawa antibakteri dengan memanfaatkan senyawa bioaktif dari keanekaragaman tanaman yang ada di Indonesia.

Indonesia memiliki lebih dari 30.000 spesies tanaman tingkat tinggi dan tercatat 7000 spesies tanaman telah diketahui khasiatnya⁸. Di Indonesia, Obat tradisional telah digunakan secara turun temurun dan merupakan warisan budaya bangsa yang perlu digali, diteliti dan dikembangkan lebih lanjut agar dapat dimanfaatkan secara maksimal dalam upaya peningkatan pelayanan Kesehatan. Pemanfaatan obat tradisional saat ini sangat diperhitungkan karena obat tradisional tidak memiliki efek samping yang berpengaruh jika dibandingkan dengan obat sintesis. Kelebihan obat tradisional antara lain yaitu mudah didapat, murah dan juga relatif mudah dalam penggunaannya⁸.

Salah satu bahan alam yang digunakan sebagai obat tradisional adalah tanaman *Colotropis gigantea*. Di Indonesia, tanaman *Colotropis gigantea* dikenal dengan nama Biduri atau Widuri. Tanaman ini juga dapat ditemui pada negara-negara di Asia Tenggara seperti Filipina, Kamboja, Malaysia, Thailand, Srilanka, India dan Cina⁹. Tanaman biduri (*Colotropis gigantea*) banyak ditemukan didaerah bermusim kemarau Panjang, seperti padang rumput yang kering, lereng-lereng gunung yang rendah, dan pantai berpasir. Biduri merupakan tumbuhan semak liar dengan tinggi 0,5 - 3 m, batang bulat, berkayu, dengan ranting muda berambut tebal berwarna putih⁹ dan memiliki buah berisi berkas-berkas serta halus seperti sutera yang melekat pada setiap bijinya¹⁰. Kulit akar, bunga, getah dan daun dari tanaman biduri memiliki khasiat yang berbeda-beda¹⁰.

Beberapa penelitian telah dilakukan dengan memanfaatkan getah biduri (*Colotropis gigantea*). Dewi (2015), melakukan penelitian menggunakan getah biduri (*Colotropis gigantea*) secara dilusi dimana hasil penelitiannya menunjukkan zona hambat yang terbentuk bersifat kuat dalam menghambat pertumbuhan *Enterococcus faecalis* yaitu pada konsentrasi 0,4 %, 0,6 %, 1,2 %, 2,4 %¹¹. Penelitian lain telah dilakukan oleh Melawaty et al. (2011) menggunakan getah biduri pada dosis 50 mg/kg BB

yang diujikan pada tikus wistar jantan dimana hasilnya menunjukkan peningkatkan ketebalan epitel gingiva dan jumlah fibroblast yang sebelumnya diberi perlakuan punch biopsy¹². Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas antibakteri getah biduri (*Colotropis gigantea*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian true experiment menggunakan post-test only control group design. Sampel penelitian yang digunakan adalah bakteri *Staphylococcus aureus* yang dibiakkan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram. Uji aktivitas antibakteri diukur dengan metode pengukuran kirby-bauer. Penelitian ini menggunakan 6 kelompok perlakuan dengan 4 kali pengulangan yaitu: Ekstrak Getah Biduri 25%, 50%, 75%, 100%, Amoxicilin 100 mg/ml sebagai kontrol positif, dan DMSO sebagai kontrol negatif.

Pengumpulan dan Ekstraksi Getah Biduri (*Colotropis Gigantea*) Getah biduri dikumpulkan dengan cara memberikan sayatan berbentuk V di cabang-cabang tanaman, kemudian ditampung ke dalam botol steril. Selanjutnya getah diekstrak menggunakan metode maserasi. Sebanyak 10 ml getah direndam menggunakan DMSO sebanyak 1 liter lalu diaduk selama 6 jam pertama. Diamkan selama 18 jam sambil sesekali diaduk kemudian saring menggunakan kertas saring. Maserat yang didapat duapkan dengan rotapavor pada temperatur 400C hingga didapatkan ekstrak kental.

Uji Aktivitas Antibakteri dengan Metode Kirby-Bauer Cakram kertas steril direndam dengan ekstrak getah biduri (*Colotropis gigantea*), larutan amoxicilin (kontrol positif) dan larutan DMSO (larutan negatif) selama 3 menit. Diambil cakram kertas dengan menggunakan pinset steril kemudian diletakkan diatas nutrient agar yang telah ditanam bakteri. Setiap piring petri diletakkan cakram kertas berjumlah 3 dengan konsentrasi ekstrak 25%, 50%, 75% dan 100%, kontrol positif dan kontrol negatif secara simetri di atas media agar. Piring petri kemudian diinkubasi pada suhu 370C

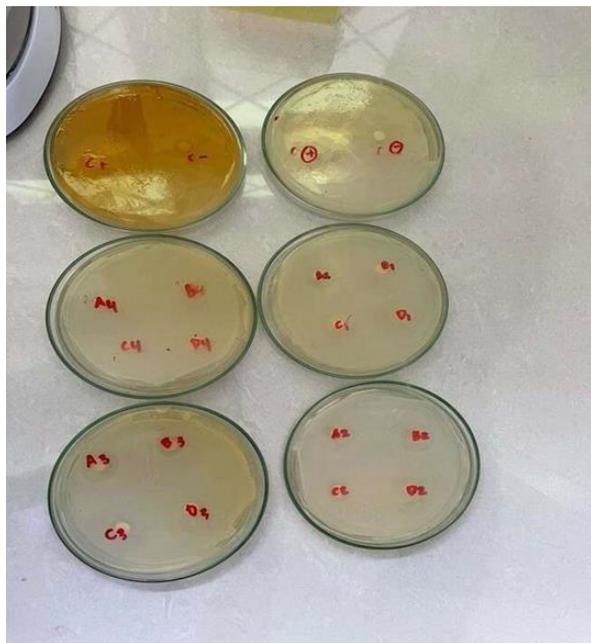
dan diamati selama 24 jam. Diamati zona hambat di sekitar cakram kertas dan diukur diameternya menggunakan jangka sorong. Konsentrasi terkecil dari ekstrak getah biduri yang masih mampu menghambat bakteri dijadikan sebagai konsentrasi hambat minimum (KHM).

Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan one way Anova dengan tingkat kemaknaan ($p < 0,05$) dan post hoc LSD. Uji post hoc LSD dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara kelompok konsentrasi ekstrak biduri (*Calotropis gigantea*).

HASIL & PEMBAHASAN

Pengukuran diameter zona hambat dilakukan dengan menggunakan jangka sorong pada enam kelompok perlakuan yaitu 100%, 75%, 50%, 25%, amoxicillin (kontrol positif) dan larutan DMSO (kontrol negatif) (Gambar 1).



Gambar 1 Hasil Pengamatan Ekstrak Getah Biduri Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*

(A:100%, B:75%, C:50%, D:100%)

Pengulangan	Diameter Zona Hambat (mm)
-------------	---------------------------

	100%	75%	50%	25%	K+	K-
1	19,91	16,19	10,24	5,23	34,61	-
2	19,48	15,26	9,41	4,24	34,52	-
3	18,86	15,47	9,12	4,34	34,62	-
4	18,27	16,28	10,13	5,27	34,53	-
Rerata	19,13	15,80	9,73	4,77	34,57	-
SD	0,72	0,51	0,55	0,56	0,05	0,00

Tabel 1 Hasil Pengukuran Diameter Zona Hambat Ekstrak Getah Biduri terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*

Rata-rata hasil pengukuran diameter zona hambat (Tabel 1) pada setiap kelompok perlakuan yaitu kelompok ekstrak getah biduri 100% sebesar $19,13 \pm 0,72$ mm, kelompok 75% sebesar $15,80 \pm 0,51$ mm, kelompok 50% sebesar $9,73 \pm 0,55$ mm, kelompok 25% sebesar $4,77 \pm 0,56$, kelompok amoxicillin (K+) sebesar $34,57 \pm 0,05$, dan pada kelompok DMSO (K-) sebesar $0,00 \pm 0,00$ mm. Zona hambat terendah dihasilkan oleh kelompok ekstrak getah biduri 25% dan tertinggi pada kelompok ekstrak getah biduri 100%.

Perlakuan	Jumlah Pengulangan	Rata-Rata ± Standar Deviasi	P-Value ANOVA
100%	4	$19,13 \pm 0,72$	p = 0,000
75%	4	$15,80 \pm 0,51$	
50%	4	$9,73 \pm 0,55$	
25%	4	$4,77 \pm 0,56$	
K+	4	$34,57 \pm 0,05$	
K-	4	$0,00 \pm 0,0000$	

Tabel 2. Hasil Uji Anova one-way dengan pengukuran rata-rata diameter zona hambat setiap kelompok terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Adanya perbedaan diameter zona hambat diperkuat dengan hasil uji ANOVA (Tabel 2) dimana nilai p yang diperoleh yaitu $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan diameter zona hambat yang signifikan antara kelompok perlakuan ekstrak getah biduri 25%, 50%, 75%, 100%, K+ dan K-. Dengan demikian pada taraf nyata = 0,05 H_0 ditolak, sehingga kesimpulan yang didapatkan adalah ada



perbedaan yang bermakna rata-rata diameter zona hambat berdasarkan keenam kelompok ekstrak getah biduri tersebut. Ha diterima berarti ekstrak getah biduri (*Calotropis gigantea*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in-vitro.

50% : K-; 5% : K+, dan konsentrtasi 25% : K- dengan nilai $p < 0,05$.

Tabel 3 Hasil uji post hoc LSD antara kelompok konsentrasi dengan bakteri *Staphylococcus aureus*

Konsentra si	100%	75%	50%	25%	K+	K-
100%	-	0,00	0,00	0,00	,	,
75%	-	-	0,00	0,00	,	,
50%	-	-	-	0,00	,	,
25%	-	-	-	-	0	0
K+	-	-	-	-	-	0
K-	-	-	-	-	-	-

Hasil uji pos hoc LSD (Tabel 3) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara konsentrasi 100% : 75%; 100% : 50%; 100% : 25%; 100% : K+; 100% : K-; 75% : 100%; 75% : 50%; 75% : 25%; 75% : K+; 75% : K-; 50% : K+;

Penelitian ini menggunakan metode difusi cakram Kirby-Bauer. Metode difusi merupakan metode yang cepat, mudah, sederhana dalam pengerjaannya dan menghasilkan hasil yang efektif untuk melihat adanya aktivitas antibakteri dari suatu bahan melalui zona hambat yang terbentuk¹³. Zona hambat merupakan daerah jernih yang tampak di sekeliling kertas cakram. Semakin besar diameter zonanya, berarti semakin besar daya antibakterinya. Faktor-faktor yang mempengaruhi ukuran diameter zona hambat yaitu medium kultur, difusibilitas, sensitivitas mikroorganisme, kondisi inkubasi dan kestabilan obat¹⁴, sedangkan yang mempengaruhi difusi ekstrak ke media adalah luas gradient konsentrasi, kelarutan, massa molekul yang berdifusi, suhu dan densitas pelarut¹⁵. Menurut Darwis dan Stout, kriteria kekuatan daya antibakteri meliputi diameter zona hambat 5 mm atau kurang dikategorikan lemah, 5-10 mm dikategorikan sedang, 10-20 mm dikategorikan kuat dan 20 mm atau lebih dikategorikan sangat kuat¹⁶.

Pada konsentrasi ekstrak getah biduri 100% dan 75 % memiliki rata-rata zona hambat yaitu 19,13 mm dan 15,80 mm yang termasuk dalam kategori kuat. Pada konsentrasi 50% rata-rata zona hambat sebesar 9,7 mm dikategorikan sedang dan pada konsentrasi 25% rata-rata zona hambat sebesar 4,77 mm dikategorikan lemah. Kontrol positif (amoxicilin) memiliki rata-rata zona hambat sebesar 34,57 mm dikategorikan kuat dan kontrol negatif (DMSO) memiliki zona hambat 0 mm yang berarti DMSO tidak memiliki zona hambat. Zona hambat pada konsentrasi 25 % yang diperoleh lebih kecil dari pada konsentrasi 100% hal ini terjadi karena pada konsentrasi 100% memiliki bahan aktif yang lebih banyak.

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Desak dkk. (2018) yang menggunakan ekstrak getah biduri untuk menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Pada konsentrasi 20% didapat zona hambatnya sebesar 26 mm, konsentrasi 40% sebesar 28 mm,



konsentrasi 60% sebesar 29 mm, konsentrasi 80% sebesar 31 mm dan 100% sebesar 32 mm. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan zona hambat bila konsentrasi semakin besar.

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dewi (2015) yang menggunakan getah biduri secara dilusi. Pada konsentrasi 0,4%, 0,6%, 1,2%, 2,4% menunjukkan adanya zona hambat yang terbentuk dalam menghambat pertumbuhan *Enterococcus faecalis*. Ekstrak getah biduri dengan konsentrasi 2,4% membentuk zona hambat terbesar II. Mekanisme kerja getah biduri pada *Staphylococcus aureus* diduga karena adanya kandungan bahan aktif pada getah yang kuat sehingga berfungsi sebagai antimikroba dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mengganggu keutuhan membran sel bakteri. Dinding sel bakteri gram negatif lebih kompleks namun tetap dapat ditembus oleh senyawa aktif getah biduri. Hal ini menunjukkan getah biduri memiliki potensi antibakteri yang kuat 17. .

Pada konsentrasi 100% memiliki daya hambat paling besar dikarenakan terdapat lebih banyak senyawa-senyawa yang berfungsi sebagai antibakteri. Adanya aktivitas antibakteri dari ekstrak getah biduri berkaitan dengan kandungan bahan antibakteri yang terdapat pada getah biduri yaitu fenol 18. Komponen fenol dapat mendenaturasi enzim yang bertanggung jawab terhadap germiasi spora atau berpengaruh terhadap asam amino yang terlibat dalam proses germinasi. Senyawa fenolik bermolekul besar mampu menginaktivkan enzim esensial di dalam sel mikroba meskipun pada konsentrasi rendah.

Senyawa fenol yang terdapat dalam getah biduri diantaranya flavonoid dan tanin. Flavonoid bekerja dengan menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sitoplasma dan menghambat metabolisme energi. Flavonoid dapat merusak membran luar dan sitoplasma bakteri gram negatif yang mengakibatkan terganggunya pertukaran nutrisi dan metabolit sehingga menghambat pasokan energi untuk bakteri.

Tanin dapat menyebabkan membran sel bakteri menjadi lisis karena adanya perbedaan tekanan osmotik sel bakteri. Tanin bekerja merusak membran sel dengan cara H^+ memutus gugus fosfat sehingga molekul fosfolipid terurai menjadi gliserol, asam karboksilat dan asam fosfat. Saponin juga terkandung dalam getah biduri. Mekanisme kerjanya dengan cara mengganggu stabilitas membran sel bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri lisis, kerusakan membran sel dan keluarnya berbagai komponen penting dari sel mikroba yaitu protein, asam nukleat, nukleotida dan lain-lain 19.

Dari konsentrasi ekstrak biduri yang telah diuji, diperoleh hasil aktivitas antibakteri yang tergolong kuat pada konsentrasi 75% dan 100%. Namun apabila dibandingkan dengan kontrol positif yaitu antibiotik Amoxicilin, ekstrak getah biduri tidak lebih efektif daripada amoxicilin. Hal ini disebabkan karena bakteri gram negatif banyak mengandung lipid dan sedikit peptidoglikan. Membran luar bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan bilayer yang berfungsi untuk pertahanan selektif senyawa yang keluar masuk sel. Membran luar terdiri dari pospolipid (lapisan dalam) dan lipopolisakarida (lapisan luar). Hal tersebut yang menyebabkan senyawa aktif sulit untuk masuk ke dalam sel sehingga efektivitas antibakteri ekstrak getah biduri lebih kecil dibandingkan Amoxicilin 20.

Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak getah biduri memiliki efektivitas antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara *in vitro*. Hasil ini merupakan langkah pertama kemungkinan pemanfaatan ekstrak getah biduri sebagai salah satu bahan alami alternatif antibiotik dibidang kedokteran dengan diperlukan serangkaian uji seperti uji klinis, toksisitas dan efek sampingnya agar penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh masyarakat. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak dilakukannya uji Kadar Bunuh Minimum (KBM).

KESIMPULAN



Terdapat aktivitas antibakteri ekstrak getah biduri (*Calotropis gigantea*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro. Konsentrasi ekstrak getah biduri (*Calotropis gigantea*) 100% paling efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan diameter hambat terbesar yaitu 19,13 mm dengan standar deviasi 0,72.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and Virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021;12(1):547-569.
2. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Jr VGF. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):603–661.
3. Otarigho B, Falade MO. Analysis of Antibiotics Resistant Genes in Different Strains of *Staphylococcus aureus*. *Bioinformation*. 2018;14(3):113-122.
4. Tong SYC. The Taxonomy from The Rank of Class Species *Staphylococcus argenteus*. 2015.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Penggunaan Antibiotik Bijak Dan Rasional Kurangi Beban Penyakit Infeksi [Internet]. 2015 [cited 25 November 2021].
6. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis: Part I: Causes and Threats. *P T*. 2015;40(4):277–283.
7. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*. 2017;10(4):369-378.
8. Saifudin A. Standarisasi Bahan Obat Alam. Yogyakarta: Graha Ilmu. 2011.
9. Palejkar CJ, Palejkar JH, Patel MA, Patel AJ. Comprehensive Review on Plant *Calotropis Gigantea*. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*. 2012;2(2):463-470.
10. Babu GD, Babu KS, Kishore PN. Tensile and Wear Behavior of *Calotropis Gigantea* Fruit Fiber Reinforced Polyester Composites. *Procedia Engineering*. 2014;97:531–535.
11. Dewi SK. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Getah Biduri (*Calotropis gigantea*) Terhadap *Enterococcus Faecalis*. Universitas Syiah Kuala 2015.
12. Meilawaty Z. Jumlah Limfosit Pada Model Inflamasi Setelah Pemberian Ekstrak Getah Biduri. *Stomatognathic: Jurnal Kedokteran Gigi*. 2011;8(3):131–136.
13. Utomo SB, Fujiyanti M, Lestari WP, Mulyani S. Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa C-4-metoksifenilkaliks(4)resorsinarena Termodifikasi Hexadecyltrimethylammonium-Bromide Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *JPKP (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*. 2018;3(3):201–209.
14. Carrol KC, Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick, Adelberg. *Mikrobiologi kedokteran*. Jakarta: EGC. 2010.
15. Radji M. Buku Ajar Mikrobiologi: Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran. Jakarta: EGC. 2011.
16. Handayani M, Suryanto D, Siregar T, Efendi Z. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana*) Terhadap Bakteri *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda* dan Jamur *Saprolegnia sp.*. *Aquacoastmarine*. 2015;8(3):11.
17. Vadlapudi V, Behara M, Kaladhar DSVGK, Kumar SS, Seshagiri B, Paul MJ. Antimicrobial Profile of Crude Extracts *Calotropis procera* and *Centella asiatica* Against Some Important Pathogens. *Indian Journal of Science and Technology*. 2012;5(8).
18. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. 2013.
19. Moses T, Papadopoulou KK, Osbourn A. Metabolic and Functional Diversity of Saponins, Biosynthetic Intermediates and Semi-synthetic Derivatives. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;49(6):439-462.
20. Barbosa SC, Cilli EM, Dias LG, Stabeli RG, Ciancaglini P. Labaditin, A Cyclic Peptide With Rich Biotechnological Potential: Preliminary Toxicological Studies and Structural Changes in Water and Lipid Membrane Environment. *Amino Acid*. 2011;40(1):135-144.