REVIEW: UJI AKTIVITAS TUMBUHAN SEBAGAI ANTI-TUBERKULOSIS

Esther Aprillia, Ami Tjitraesmi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km.21 Jatinangor 45363 Telp. 022 7996200, Fax 022 7796200

Email: estheraprillia16@gmail.com

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan penyakit TB menggunakan antibiotik dapat menyebabkan resistensi atau dikenal dengan *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) sehingga diperlukan penemuan obat baru anti-tuberkulosis. Obat dari bahan alam dapat menjadi alternatif untuk pengobatan TB. Aktivitas tumbuhan sebagai anti-TB dapat diketahui dengan melihat nilai MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*). Terdapat 15 tumbuhan yang dilaporkan memiliki aktivitas anti-TB yang diklasifikasikan berdasarkan nilai MIC, yaitu 8 tumbuhan sangat aktif, 4 tumbuhan aktif, dan 3 tumbuhan memiliki aktivitas sedang hingga rendah.

Kata Kunci: Tuberkulosis (TB), Tanaman obat, Aktivitas anti-TB

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the Mycobacterium tuberculosis. The treatment for TB with antibiotic or combination of TB drugs can cause resistance called Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). This is the reason why we need for new TB drugs to developed. Medical plants can be used for alternative anti-mycobacterial drugs. The activity of the medical plants based on its MIC values are 8 plants very active, 4 plants active, and 3 plants have a moderate to low activity

Keywords: Tuberculosis (TB), Medical plants, Activity of anti-mycobacterial

Diserahkan: 5 Juli 2018, Diterima 5 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu dari 10 penyakit infeksi yang menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Berdasarkan laporan WHO dalam Global Tuberculosis Report 2017, tingkat penyakit TB di dunia pada tahun 2016, yaitu 10,4 juta orang terindikasi TB, 1,7 juta diantaranya meninggal, dan 0,4 juta pasien meninggal dinyatakan positif HIV. Berdasarkan laporan WHO tersebut, 1 juta anak terkena TB dan 250.000 anak meninggal akibat TB. Indonesia

merupakan negara kedua terbanyak penderita TB setelah India, yaitu dengan total penderita 1 juta kasus atau 0,4% dari seluruh penduduk Indonesia (WHO, 2017).

TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), penyebaran bakteri tersebut melalui udara yang mengandung suatu gelembung cairan (*droplet nuclei*) yang didapat dari penderita aktif TB. Partikel tersebut berukuran 1-5 µm sehingga tidak dapat dilihat oleh mata dan dapat bertahan di udara selama beberapa jam. Saat droplet terhirup melalui

mulut atau saluran hidung selanjutnya saluran pernapasan atas dan masuk ke bronkus kemudian menuju alveolus. Bakteri Mtb menyerang paru-paru bagian atas dimana terdapat aliran udara yang baik karena bakteri Mtb merupakan organisme aerobik obligat sehingga membutuhkan oksigen untuk tumbuh. Selain itu, bakteri Mtb bersifat parasit intraseluler fakultatif, yaitu patogen yang dapat hidup serta bereplikasi di dalam maupun di luar sel hospes (sel fagositik), seperti monosit dan makrofag. Kemampuan ini diatur dengan baik oleh ESX-1 sebagai sistem sekresi protein bakteri (CDC, 2016; Sakamoto, 2012).

Penyakit infeksi TB selama ini diatasi dengan antibiotik, seperti rifampisin, isoniazid, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid. Namun, tingginya angka morbiditas TB di Indonesia maupun di seluruh dunia berbanding lurus dengan tingginya tingkat resistensi obat anti-TB atau dikenal dengan *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB). MDR-TB menunjukkan adanya resistensi yang tinggi terhadap *first line* TB, yaitu isoniazid (INH) dan rifampisin, dengan atau tanpa resistensi terhadap obat anti-TB lainnya. MDR-TB berkembang saat terapi tidak adekuat selama masa pengobatan atau gagal. Salah satu penyebab utama MDR-TB adalah adanya kesalahan dari pihak medis seperti pengobatan yang tidak terstandar,

ketidapatuhan pasien selama masa pengobatan, dan munculnya strain resisten yang ditransmisikan oleh penderita MDR-TB (A.S, Dean, 2017). Strain resisten tersebut merupakan akibat adanya mutasi atau perubahan pada gen-gen tertentu dalam genom Mtb, tepatnya pada gen yang merupakan target kerja dari obat anti-TB. Tingkat MDR-TB pada tiap negara dan wilayah berbeda-beda, sebagai contoh negara dengan tingkat MDR-TB terbesar adalah China, India, dan Federasi Rusia (WHO, 2017).

Pasien MDR-TB tahap awal membutuhkan pengobatan kurang lebih selama 24 bulan sedangkan untuk tahap yang lebih parah dibutuhkan pengobatan kurang lebih 36 bulan. Namun, yang harus diketahui adalah angka kesembuhan pasien MDR-TB adalah berkisar antara 50-60% sehingga menyebabkan adanya beban ekonomi yang berat, yaitu sekitar 10-100 kali dibandingkan dengan kasus TB yang tidak mengalami MDR. Pengobatan MDR-TB dengan *second line* membutuhkan waktu yang lebih lama dan memiliki efek samping yang lebih banyak sehingga kontrol terhadap kasus MDR-TB merupakan salah satu pokok utama kesehatan yang harus diperhatikan dan diprioritaskan (Ding, 2017).

MDR-TB terus mendorong penelitian dan pengembangan terhadap obat anti-TB yang baru. Salah satunya adalah melalui penemuan senyawa aktif

yang terdapat pada bahan alam khususnya tumbuh-tumbuhan. Oleh karena itu, dilakukan *review* mengenai senyawa aktif dari beberapa tumbuhan dan aktivitasnya sebagai obat anti-TB yang dapat dijadikan zat aktif untuk obat anti-TB yang baru sehingga tingginya angka kejadian resistensi dapat diatasi.

POKOK BAHASAN

Metode Penelitian

Metode penulisan *review* artikel ini menggunakan studi literatur dengan menelaah artikel, jurnal ilmiah, dan buku terkait penelitian dan perkembangan penemuan obat baru berupa senyawa aktif yang berasal dari tumbuhan serta aktivitasnya sebagai obat anti-TB. Adapun kriteria inklusi dari literatur yang digunakan merupakan artikel dan jurnal ilmiah yang dipublikasi secara nasional maupun internasional dalam 10 tahun terakhir, yaitu antara tahun 2008-2018 yang memuat sumber data yang dibutuhkan secara detail, terutama mengenai uji aktivitas anti-TB beberapa senyawa aktif yang diisolasi dari beberapa tumbuhan. Sedangkan kriteria ekskusi dari literatur yang digunakan adalah artikel dan jurnal ilmiah yang tidak memuat secara detail mengenai uji aktivitas anti-TB beberapa senyawa aktif yang berasal dari tumbuhan

Pembahasan

Uji aktivitas anti tuberkulosis secara *in vitro* dilakukan untuk

menemukan obat baru sehingga dapat memperbaiki regimen terapi dengan mengurangi durasi pengobatan dan mengatasi resistensi obat yang digunakan, yaitu MDR-TB maupun *Extensively Drug Resistant Tuberculosis* (XDR-TB) yang memiliki tingkat resistensi lebih tinggi, yaitu saat dimana telah terjadi resistensi terhadap obat anti-TB lini pertama dan kedua. Pengembangan obat anti-TB dari bahan alam harus memiliki efek nefrotoksik dan hepatotoksik yang sangat kecil sehingga dapat digunakan sebagai pilihan obat pada terapi TB (Ibekwe, 2014).

Syarat yang harus dipenuhi pada penentuan aktivitas antimikroba dari ekstrak tanaman adalah kontak antara ekstrak tanaman dan dinding sel mikroorganisme harus baik, parameter ukur tingkat pertumbuhan mikroorganisme terpenuhi, dan kondisi pengujian memungkinkan mikroorganisme dapat tumbuh bila tidak terdapat antimikroba. Adapun metode yang digunakan untuk menguji aktivitas suatu antimikroba harus sesuai dengan tata laksana yang telah distandarisasi prosedurnya sehingga dapat dilakukan interpretasi terhadap hasil dari pengujian aktivitas antimikroba tersebut dengan melihat reproduktifitas dan perbandingan aktivitas dari beberapa bahan uji yang berbeda. Metode yang dapat digunakan pada penentuan aktivitas antimikroba dari ekstrak tanaman antara lain, metode

pengenceran (*dilution method*), metode penyebaran (*diffusion method*), metode

daya bunuh (*time kill assay*), metode optik atau trbidimetri (Kim, Se-Kwon, 2016).

Tabel.1 Nilai MIC dan senyawa aktif tumbuhan sebagai anti-TB (aktivitas = $\mu\text{g/mL}$)

No	Nama Tumbuhan	Metode	Aktivitas	Senyawa Aktif	Referensi
1.	<i>Syzygium aromaticum</i> (Kuncup-Ekstrak aseton)	Dilusi agar	12,5	Terpenoid, alkaloid, dan flavonoid	18
2.	<i>Berchemia discolor</i> (Kulit Batang-Ekstrak aseton)	Dilusi agar	12,5	Flavonoid	12
3.	<i>Warbugia salutaris</i> (Daun-Ekstrak aseton)	Dilusi agar	25	Sesquiterpenoid	12
4.	<i>Terminalia sericea</i> (Kulit-Ekstrak aseton)	Dilusi agar	25	Termilignan B dan asam arjuna	12
5.	<i>Bridelia micrantha</i> (Kulit-Ekstrak aseton)	Dilusi agar	25	Fridelin, epi-fridelin, Flavonoid, dan asam galat, asam elagat, dan antosianidin	12
6.	<i>Aspidosperma quebracho</i>	Dilusi agar	27	Asam Ursolat	16
7.	<i>Piper nigrum</i> (Biji-Ekstrak metanol)	Dilusi agar	50	(Alkaloid) Piperin	18
8.	<i>Terminalia avicennoides</i> (Akar-Ekstrak Heksana)	Mikrodilusi cair	78	Triterpenoid pentasiklik dan Friedelin	21
9.	<i>Kaempferia galanga</i> L. (Ekstrak etanol rimpang kencur)	Dilusi agar	100	<i>ethyl-p-methoxycinnamate</i> (<i>volatile oil</i>)	11
10.	<i>Carica papaya</i> (Daun-Ekstrak air dan metanol)	Dilusi agar	100	Flavonoid, tanin, dan steroid	1, 12
11.	<i>Thymbra spicata</i> L. var. (Ekstrak metanol)	Dilusi agar	196	Carvacrol, Asam rosmarinat, Hesperidin, Eriodiktiol-(flavanon), Rutin, Kuersetin	3
12.	<i>Origanum</i>	Dilusi cair	392	Carvacrol, Rutin, Asam	3

No	Nama Tumbuhan	Metode	Aktivitas	Senyawa Aktif	Referensi
	<i>minutiflorum</i> (Ekstrak metanol)			rosmarinat, Eriodiktiol, Luteolin, Hesperidin,	
13.	<i>Cosmos caudatus</i> H.B.K (Ekstrak etil asetat daun kenikir)	Dilusi cair	1000	Senyawa fenolik, senyawa orto-hidroksi, senyawa triterpenoid asam ursolat dan asam oleanolat	15
14.	<i>Plantago major</i> L. (Ekstrak etil asetat daun sendok)	Dilusi cair	1000	Senyawa fenolik, senyawa orto-hidroksi, senyawa triterpenoid asam ursolat dan asam oleanolat	15
15.	<i>Terminalia</i> <i>sambesiaca</i> (Daun-Ekstrak metanol)	Dilusi cair	1250	Senyawa fenolik: Asam galat, asam elagat glikosida, dan elagitanin	4, 10

Aktivitas yang ditunjukkan oleh tumbuhan dinilai berdasarkan nilai Kadar Hambat Minimum (KHM) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Nilai MIC dari masing-masing tumbuhan berbeda-beda. Bahan yang digunakan pada penulisan ini adalah berupa ekstrak tumbuhan. Klasifikasi nilai MIC dengan menggunakan bahan tumbuhan ekstrak adalah <100 µg/mL sangat aktif sebagai agen antimikroba, 100 sampai 500 µg/mL aktif, 1000 sampai 2000 µg/mL memiliki aktivitas sedang hingga rendah, dan >2000 µg/mL tidak aktif sehingga tidak dapat digunakan sebagai antimikroba (Saraiva, 2011). Pemilihan tumbuhan yang memiliki aktivitas anti-TB harus memiliki daya bunuh terhadap semua bentuk Mtb yang terdapat pada pasien (Gupta, 2017).

Aktivitas anti-TB yang mauk dalam klasifikasi sangat aktif adalah *Syzygium aromaticum* dengan MIC 12,5 µg/mL dan senyawa aktif yang dimilikinya sebagai anti—TB adalah terpenoid, alkaloid, dan flavonoid. Flavonoid memiliki aktivitas anti-TB dengan cara menyerap radikal hidroksil dan radikal anion superoksida, karena peningkatan radikal bebas pada pasien TB berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit yang dapat menyebabkan terjadinya cekaman oksidatif. Hal ini dapat digunakan untuk mencegah terjadinya peningkatan keparahan penyakit dengan pemberian obat anti-TB karena obat anti-TB dapat menghasilkan berbagai radikal bebas (Mohod, et al., 2011). Selain itu, flavonoid dapat bekerja dengan menghasilkan penngambat enzim fatty acid synthase II

(FAS II) yang berguna dalam pembentukan asam mikolat. Terpenoid sebagai anti-TB karena menyebabkan gangguan pada bagian lipid pada membran plasma bakteri sehingga menyebabkan kebocoran di bagian intraseluler dan terjadi perubahan permeabilitas membran (Bueno-Sanchez et al., 2009). Pada umumnya, senyawa flavonoid dan terpenoid juga ditemui pada beberapa tumbuhan, seperti *Berchemia discolor* (MIC 12,5 µg/mL) dan *Warbugia salutaris* (MIC 25 µg/mL). Seskuiterpeneoid yang terdapat pada *Warbugia salutaris* adalah muzigadial yang bekerja dengan mengambat aktivitas enzim mycobacterial N-acetyltransferase sehingga dapat menghambat pertumbuhan Mtb (Green, et al., 2010; Madikane, et al., 2007). Pada *Terminalia sericea* (MIC 25 µg/mL) terdiri dari senyawa Termilignan B dan asam arjuna.

Bridelia micrantha (MIC 25 µg/mL) berpotensi sebagai anti-TB yang terdiri dari fridelin, epifridelin yang termasuk golongan terpenoid, flavonoid, dan terdiri dari asam galat, asam elagat, dan antosianidin yang merupakan turunan fenol. Pada *Terminalia sambesiaca* (MIC 1250 µg/mL) terdapat turunan senyawa fenol seperti asam galat, asam elagat glikosida, dan elagitanin. Efikasi anti-TB dari tanaman ini dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan pada ekstrak dan fraksi. Hasil dari HPLC-DAD terhadap ekstrak metanol-aquades kaya akan elagitanin dan

asam elagat glikosida serta menunjukkan adanya aktivitas anti-TB. Sedangkan pada fraksi seperti fraksi larut kloroform tidak menunjukkan adanya aktivitas anti-TB (Fyhrquist, et al., 2014). Pada *Terminalia avicenoides* (MIC 78 µg/mL) terdapat triterpenoid pentasiklik dan fridelin sebagai senyawa aktif anti-TB.

Selanjutnya, *Aspidosperma quebracho* (MIC 27 µg/mL) dengan senyawa aktif asam ursolat yang merupakan golongan triterpenoid. Aktivitas anti-TB dilakukan dengan mengaktifkan *killing cascades* intraseluler pada sel inang selama bakteri TB menginfeksi. Selain itu, efek anti-TB diekspresikan melalui peningkatan sitokin prainflamasi utama, yaitu INF-γ dan TNF-α (Lopez-Garcia, et al., 2015).

Piper nigrum (MIC 50 µg/mL) sebagai anti-TB karena terdapat kandungan piperin yang tinggi. Piperin menginduksi proliferasi dari sel T dan B, meningkatkan sitokin Th-1 (IFN-γ dan IL-2), dan meningkatkan aktivasi makrofag (Sharma, et al., 2014). Efikasi piperin sebagai anti-TB juga sudah dilakukan pada pasien TB yang secara radiologi didiagnosis menderita TB paru (Chawla, 2010).

Aktivitas anti-TB juga ditunjukkan oleh *Carica papaya* (MIC 100 µg/mL), senyawa aktif yang berfungsi sebagai anti-TB adalah flavonoid, tanin, dan steroid. Efek tanin yang diberikan sebagai antibakteri adalah merusak membran sel

bakteri dan dapat menginduksi pembentukan kompleks tanin dengan ion logam sehingga dapat menambah daya toksisitas tanin. Selain itu, tanin mampu mengkerutkan dinding dan membran sel yang dapat mengganggu permeabilitas sel sehingga pertumbuhannya dapat terhambat dan mati (Anggoro, 2015).

Thymbra spicata L. var. sebagai anti-TB memiliki nilai MIC 196 µg/mL dan *Origanum minutiflorum* (MIC 392 µg/mL) terdiri dari carvacrol, asam rosmarinat, hesperidin, dan naringenin yang merupakan senyawa fenolik terbesar yang terdapat pada *T. spicata*. Carvacrol memiliki aktivitas antimikroba termasuk antimikobakterium dengan merusak struktur dan fungsi dari membran sel mikroba (Hyldgaard, et al., 2012). Tumbuhan *Cosmos caudatus* H.B.K dan *Plantago major* L. dengan nilai MIC 1000 µg/mL kurang dianjurkan sebagai anti-TB karena memiliki aktivitas yang rendah dalam menangani penyakit TB.

SIMPULAN

Obat dari bahan alam dapat menjadi alternatif untuk pengobatan TB. Aktivitas anti-TB diklasifikasikan berdasarkan nilai MIC, yaitu *Syzygium aromaticum*, *Berchemia discolor*, *Warbugia salutaris*, *Terminalia sericea*, *Bridelia micrantha*, *Aspidosperma quebracho*, *Piper nigrum*, dan *Terminalia avicennoides* memiliki aktivitas sangat aktif sebagai anti-TB.

PUSTAKA

1. Anggoro, Agam. 2015. Potensi Daun Pepaya (*Carica papaya* Sp.) sebagai Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Agromed Unila* 2(2):86-89.
2. A.S, Dean. 2017. Epidemiology of Drug-Resistant Tuberculosis. *Adv Exp Med Biol* 1019:209-220.
3. Askun, Tulin, Gulendam Tumen, Fatih Satil, dan Mustafa Ates. 2009. In vitro activity of methanol extracts of plants used as spices against *Mycobacterium tuberculosis* and other bacteria. *Food Chemistry* 116:289-294.
4. B, Nvau J., Oladosu P.O., Orishadipe A.T. 2011. Antimycobacterial evaluation of some medicinal plants used in plateau State of Nigeria for the treatment of tuberculosis. *Agriculture and Biology Journal of North America*. 2(9):1270-1272.
5. Bueno-Sanchez, JG, Martinez-Morales, JR Stashenko EE, dan Ribon W. 2009. Anti-tubercular activity of eleven aromatic and medicinal plants occurring in Colombia. *Biomedica* 29(1):51-60.
6. Chawla, PC. 2010. Resorine A novel CSIR drug curtails TB treatment. *CSIR News* 60:52-54.
7. CDC. 2016. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. Tersedia online di <https://www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/selfstudy/pdf/Module1-TextOnly.pdf> (Diakses pada 10 Juni 2018).
8. Ding, Peipei, Xiaowen Li, Zhongwei Jia, dan Zuhong Lu. 2017. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) disease burden in China: a systematic review and spatio-temporal analysis. *BMC Infect Dis* 1(57):1-29.
9. Elisha, I.L., Francien S.B., Balungile Madikizela, Lyndy J. McGaw, dan Jacobus N.E. 2017. Acetone leaf extracts of some South African trees with high activity against *Escherichia coli* also have good antimycobacterial activity and selectivity index. *BMC Complement Altern Med* 17(327):2-5.
10. Fyhrquist, P., I. Laakso, S. Garcia Marco, R. Julkunen-Tiitto, dan R. Hiltunen. 2014. Antimycobacterial activity of ellagitannin and ellagic acid derivate rich crude extracts and fractions of five selected species of *Terminalia* used for treatment of infectious

- diseases in African traditional medicine. *South African Journal of Botany* 90:1-16.
11. Garmana, Afrillia N., Elin Yulinah S., dan Irda Fidrianny. 2011. Uji Aktivitas Ekstrak beberapa Tumbuhan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Galur Sensitif dan Resisten. *Acta Pharmaceutica Indonesia* 36(3-4):35-39.
 12. Green, Ezekiel, Amidou Samie, Chikwelu L.O., Pascal O.B., dan Roland N.N. 2010. Inhibitory properties of selected South African medicinal plants against *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Ethnopharmacology* 130:151-157.
 13. Gupta, Vivek Kumar, M.Madhan Kumar, Deepa Bisht, dan Anupam Kaushik. 2017. Plants in our combating strategies against *Mycobacterium tuberculosis*: progress made and obstacles met. *Pharmaceutical Biology* 55(1):1536-1544.
 14. Ibekwe, N.N., dan Sunday J.A. 2014. Plant natural products research in tuberculosis drug discovery and development: a situation report with focus on Nigerian biodiversity. *African Journal of Biotechnology* 13(23):2307-2320.
 15. Irianti, Tatang, Sylvia U.T.P., Kuswandi, Nanan Tresnaasih, Dharmastuti Cahya, dan Yulia Paramitha. 2018. Aktivitas Anti-Tuberkulosis Ekstrak Etil Asetat Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) dan Daun Sendok (*Plantago major* L.) Secara *In Vitro*. *Trad. Med. J.* 23(1):1-8.
 16. Jaki, B.U., S.G. Franzblau, L.R. Chadwick., D.C. Lankin., F. Zhang., Y. Wang., Dan G.F. Pauli. 2008. Purity bioactivity relationships - the case of anti-TB active ursolic acid. *J. Nat. Prod* 71:1742-1748.
 17. Kaemchantuek, Praphakorn, Ratchanaporn C., Samran P., Palangpon K., Warangkana C., Tanyarath U., Walee C., dan Apichart S. 2017. Terpenoids with potent antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* from *Trigonostemon reidioides* roots. *Tetrahedron* 73(12) 1594-1601.
 18. Kaur, Rajandeep dan Harpeet Kaur. 2015. Antitubercular Activity and Phytochemical Screening of Selected Medicinal Plants. *Oriental Journal of Chemistry* 31(1):597-600.
 19. Kim, Se-Kwon. 2016. *Marine Glycobiology: Principles and Applications*. United Kingdom: Taylor & Francis Group.
 20. Lopez-Garcia, S, Castanedia-Sanchez JI, Jimenez-Arellanes A, Dominguez-Lopez L, Castro-Mussot ME, Hernandez-Sanchez, dan Luna-Herrera. 2015. Macrophage activation by ursolic and oleanolic acids during mycobacterial infection. *Molecules* 20:14348-14364.
 21. M, Hyldgaard, Mygind T, dan Meyer RL. 2012. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *Front Microbiol* 3(12):1-24.
 22. Mann, A, Amupitan JO, Oyewale AO, Okogun JI, Ibrahim K, Oladosu P, Lawson L, Olajide I, Nnamdi A. 2008. Evaluation of in vitro antimycobacterial activity of Nigerian plants used for treatment of respiratory diseases. *African Journal of Biotechnology* 7 (11):1630–1636.
 23. Madikane, B.S, Bhakta S, Russell AJ, Campbell W.E, Claridge TDW, Elisha BG, Davies SG, Smith P, Sim E. 2007. Inhibition of mycobacterial arylamine N-acetyltransferase contributes to anti-mycobacterial activity of *Warburgia salutaris*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15:3579-3586.
 24. Mohod, K, Archana D, dan Smith K. 2011. Status of Oxidants and Antioxidants in Pulmonary Tuberculosis With Varying Bacillary Load. *Journal of Experimental Science* 2(6):35-37.
 25. Sharma, S, Kalia NP, Suden P, Chauhan PS, Kumar M, Ram AB, Khajuria A, Bani S, Khan IA. 2014. Protective efficacy of piperine against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis* 94:389-396.
 26. Sakamoto, K. 2012. The Pathology of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Infectious Disease* 49(3):423-439.
 27. Saraiva, A.M., R.H.A. Castro, R.P. Cordeiro, et.al. 2011. In vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial and toxicity properties of extracts of *Schinopsis brasiliensis* engl. (Anacardiaceae). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5(14)1724-1731.