

Aktivitas Antibakteri *Epigallocatechin Gallate (EGCG)* Teh Hijau pada Bakteri Gram Positif dan Bakteri Gram Negatif

Syafira Hasna Afifah¹, Ety Apriliana², Gigih Setiawan³, Khairun Nisa Berawi⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Epigallocatechin gallate (EGCG) adalah senyawa katekin yang ditemukan dalam teh hijau dan dikenal karena berbagai manfaat kesehatan, termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Penelitian mengenai efek antibakteri EGCG menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan berbagai patogen, baik bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Bakteri Gram positif, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*, lebih sensitif terhadap EGCG dibandingkan bakteri Gram negatif. Mekanisme antibakteri EGCG pada bakteri Gram positif melibatkan gangguan integritas membran sel dan penghambatan pembentukan biofilm, sementara pada bakteri Gram negatif, EGCG dapat meningkatkan permeabilitas membran luar dan meningkatkan efisiensi penetrasi antibiotik. Meskipun demikian, tantangan utama dalam penggunaan EGCG terhadap bakteri Gram negatif adalah penghalang struktural yang terdapat pada membran luar, yang membatasi penetrasi senyawa tersebut. Penggunaan EGCG dalam terapi kombinasi dengan antibiotik menunjukkan potensi besar dalam mengatasi infeksi resisten antibiotik, memperkuat aktivitas antibakteri, dan mengurangi efek samping. Meskipun EGCG menjanjikan sebagai terapi antibakteri, tantangan terkait bioavailabilitas, stabilitas, dan formulasi perlu diatasi untuk mengoptimalkan potensinya dalam pengobatan infeksi bakteri yang sulit diobati.

Kata Kunci: Antibakteri, bakteri gram positif, bakteri gram negatif, EGCG, infeksi bakteri

Antibacterial Activity of Green Tea *Epigallocatechin Gallate (EGCG)* on Gram Positive and Gram Negative Bacteria

Abstract

Epigallocatechin gallate (EGCG) is a catechin compound found in green tea and is known for its various health benefits, including antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial activity. Research on the antibacterial effects of EGCG shows that this compound has significant potential in inhibiting the growth of various pathogens, both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Gram-positive bacteria, such as *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, are more sensitive to EGCG than Gram-negative bacteria. The antibacterial mechanism of EGCG in Gram-positive bacteria involves disrupting cell membrane integrity and inhibiting biofilm formation, while in Gram-negative bacteria, EGCG can increase the permeability of the outer membrane and increase the penetration efficiency of antibiotics. However, the main challenge in using EGCG against Gram-negative bacteria is the structural barrier present in the outer membrane, which limits the penetration of the compound. The use of EGCG in combination therapy with antibiotics shows great potential in overcoming antibiotic-resistant infections, strengthening antibacterial activity, and reducing side effects. Although EGCG shows promise as an antibacterial therapy, challenges related to bioavailability, stability, and formulation need to be overcome to optimize its potential in the treatment of difficult-to-treat bacterial infections.

Keywords: EGCG, antibacterial, Gram positive bacteria, Gram negative bacteria, Bacterial infections

Korespondensi: Syafira Hasna Afifah, alamat Jl. Abdul Muis, Gg. Flamboyan, Labuhan Ratu, Bandar Lampung, Lampung 35142, hp 087798014427, e-mail: safiraajaa12@gmail.com

Pendahuluan

Masalah kesehatan utama di negara berkembang adalah penyakit infeksi karena tingkat kematian akibat penyakit infeksi tergolong tinggi. Pada tahun 2016, sekitar 10 juta orang di seluruh dunia meninggal akibat penyakit infeksi. Di Indonesia, penyakit infeksi masih berada dalam daftar 10 penyebab kematian terbanyak. Tingginya angka kejadian penyakit infeksi menjadikannya sebagai salah

satu dari *triple burden disease* di Indonesia. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri menjadi yang paling umum terjadi.¹

Berdasarkan hasil pewarnaan, bakteri dibagi menjadi dua kelompok, yaitu bakteri Gram positif dan Gram negatif.¹² Perbedaan antara bakteri gram positif dan gram negatif terutama pada lapisan peptidoglikan, untuk bakteri gram positif lapisannya lebih tebal,

sekitar 1-4%, sedangkan pada bakteri gram negatif lebih tipis, sekitar 11-22%.¹¹

Perbedaan antara bakteri gram positif dan gram negatif menunjukkan kompleksitas yang ada dalam pengobatan infeksi bakterial, di mana masing-masing tipe bakteri memiliki karakteristik yang mempengaruhi respons terhadap antibiotik. Mengingat tingginya angka resistensi terhadap antibiotik yang ada saat ini, penting untuk mencari alternatif antibakteri yang lebih efektif untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh berbagai jenis bakteri tersebut, misalnya tanaman teh hijau dengan kandungan utama EGCG (*Epigallocatechin Gallate*).¹

Di antara berbagai senyawa lainnya, senyawa biokimia yang potensial dan utama adalah Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), flavonoid-3-ol polifenol yang paling melimpah yang terdapat dalam teh hijau. Secara struktural, EGCG mengandung delapan grup hidroksil bebas yang bertanggung jawab atas sifat bioaktivitasnya.¹ EGCG berfungsi menghambat berbagai penyakit yang disebabkan oleh perubahan atau modifikasi abnormal, dengan menunjukkan efek antiinflamasi dan antibakteri yang efektif dalam jangkauannya. Dalam teh hijau, EGCG menyumbang sekitar 59% dari total katekin dan menunjukkan berbagai aktivitas biologis. EGCG berperan penting dalam melawan mikroorganisme patogen, seperti beberapa bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, dan berbagai obat anti-infeksi.¹

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan membuktikan peran EGCG dalam aktivitas antioksidan, antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, antimikroba, neuroprotektif, dan lain-lain. Dengan demikian, keuntungan terapeutik dari pemanfaatan EGCG dapat diamati dalam infeksi mulut, kanker, obesitas, diabetes, penyakit neurodegeneratif, dan penyakit inflamasi.¹

Tujuan dari *literature review* ini adalah untuk mengidentifikasi mekanisme kerja EGCG dalam menghambat pertumbuhan bakteri, membandingkan aktivitas antibakterinya pada kedua jenis bakteri, baik Gram positif maupun Gram negatif, serta mengkaji potensi penggunaan EGCG sebagai alternatif pengobatan untuk mengatasi infeksi bakteri,

terutama di tengah meningkatnya resistensi antibiotik.

Isi

Bakteri Gram positif memiliki lapisan peptidoglikan tebal (50-90%) yang memberikan kekuatan struktural dan perlindungan terhadap tekanan osmotik, serta menahan pewarna kristal violet dalam pewarnaan Gram yang menghasilkan warna ungu atau biru. Mereka tidak memiliki membran luar, sehingga lebih rentan terhadap antibiotik, dan mengandung asam teikoat yang berperan dalam mempertahankan integritas dinding sel dan berinteraksi dengan sistem imun.⁵ Bakteri Gram positif dapat berbentuk kokus, batang, atau filamen, seperti *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, dan *Clostridium*. Beberapa, seperti *Bacillus* dan *Clostridium*, dapat membentuk endospora untuk bertahan dalam kondisi ekstrem. Banyak yang menghasilkan eksotoksin, seperti *Staphylococcus aureus* yang menyebabkan sindrom syok toksik. Sebagian besar tidak motil, meskipun beberapa seperti *Bacillus* dapat bergerak menggunakan flagela. Bakteri Gram positif juga dapat mengembangkan resistensi antibiotik melalui pembentukan biofilm atau perubahan target antibiotik.¹²

Contoh spesies pada bakteri gram positif misalnya, *Staphylococcus aureus* sering ditemukan di kulit dan saluran pernapasan manusia, dapat menyebabkan infeksi kulit hingga pneumonia dan sepsis. Tantangan pengobatan utama adalah resistensi terhadap antibiotik, khususnya pada strain MRSA (Methicillin-Resistant *S. aureus*). Infeksi MRSA memerlukan pengobatan dengan antibiotik lebih kuat, seperti vancomycin.¹² Kemudian contoh lainnya seperti *Streptococcus pneumoniae* adalah penyebab umum pneumonia, meningitis, dan otitis media, terutama pada anak-anak, lansia, dan individu dengan sistem kekebalan lemah. Beberapa strain bakteri ini resisten terhadap antibiotik seperti penicillin dan sefalosporin. Resistensi ini menyulitkan pengobatan, terutama pada pasien dengan kondisi medis tertentu.¹² *Enterococcus faecalis* dan *Enterococcus faecium* sering resisten terhadap berbagai antibiotik, termasuk vancomycin, menyebabkan infeksi VRE

(*Vancomycin-Resistant Enterococci*). Pengobatan infeksi VRE memerlukan antibiotik alternatif yang lebih mahal dan kurang efektif. Tantangan ini membuat pengobatan infeksi lebih sulit.¹¹ Terakhir, *Clostridium difficile* menyebabkan infeksi saluran pencernaan, terutama setelah penggunaan antibiotik, yang dapat mengarah pada diare berat, kolitis, dan sepsis. Pengobatan infeksi ini sulit karena sering terjadi kekambuhan. Bakteri ini juga menghasilkan spora tahan lingkungan yang memperburuk pengobatan.²

Bakteri Gram negatif memiliki dinding sel kompleks dengan lapisan peptidoglikan tipis dan membran luar yang mengandung lipopolisakarida (LPS). Struktur ini memberi ketahanan terhadap antibiotik dan mempengaruhi pengobatan infeksi. Membran luar juga melindungi bakteri dari mekanisme pertahanan tubuh dan antibiotik.⁴ Beberapa spesies bakteri Gram negatif yang sering menyebabkan infeksi adalah *Escherichia coli* (ISK, infeksi pencernaan, sepsis), *Pseudomonas aeruginosa* (infeksi paru-paru, luka bakar, kekebalan lemah), *Klebsiella pneumoniae* (pneumonia, infeksi saluran kemih, sepsis). Selain itu, *Neisseria gonorrhoeae* menyebabkan gonore, dan *Acinetobacter baumannii* terkait dengan infeksi nosokomial pada pasien dengan kondisi kronis.⁹

Tantangan utama dalam pengobatan infeksi bakteri Gram negatif adalah resistensi antibiotik, yang terjadi pada bakteri seperti *E. coli*, *P. aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Resistensi ini dapat disebabkan oleh produksi enzim β -laktamase, pengurangan permeabilitas membran, atau pompa pengeluaran antibiotik. Keberadaan superbug seperti *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) juga mempersulit keadaan. Pengobatan memerlukan antibiotik lebih kuat dan pendekatan terapi kombinasi yang lebih mahal.⁹

Epigallocatechin gallate (EGCG) adalah salah satu jenis katekin yang ditemukan dalam teh hijau (*Camellia sinensis*). EGCG terbentuk melalui proses oksidasi polifenol yang ada dalam daun teh, di mana katekin ini paling melimpah pada teh hijau yang tidak melalui proses fermentasi. Teh hijau menjadi sumber utama EGCG karena kandungan katekin-nya yang tinggi, yang memberikan banyak manfaat

kesehatan, seperti antioksidan dan anti-inflamasi. Senyawa ini juga dapat ditemukan dalam ekstrak teh hijau yang dikembangkan untuk aplikasi dalam suplemen kesehatan.⁴ Secara antioksidan, EGCG efektif dalam mengurangi kerusakan oksidatif pada sel dengan mengikat radikal bebas, mengurangi peradangan, dan melindungi sel dari kerusakan. Sifat antiinflamasi EGCG bekerja dengan menghambat jalur inflamasi utama, seperti pengurangan ekspresi sitokin pro-inflamasi. Selain itu, EGCG juga menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap berbagai patogen, termasuk bakteri resisten, yang menjadikannya senyawa potensial dalam pengobatan infeksi. Kombinasi sifat-sifat ini menjadikan EGCG sebagai agen terapeutik yang menjanjikan untuk berbagai penyakit.¹⁶

EGCG memiliki kemampuan untuk berinteraksi langsung dengan membran sel bakteri. Senyawa ini dapat menembus membran bakteri dan berikatan dengan komponen-komponen membran seperti lipopolisakarida (LPS) pada bakteri gram-negatif dan peptidoglikan pada bakteri gram-positif. Interaksi ini dapat mengganggu integritas membran sel bakteri, menyebabkan perubahan permeabilitas membran, yang pada gilirannya meningkatkan kebocoran ion dan molekul penting lainnya keluar dari sel bakteri. Hal ini menyebabkan kerusakan pada sel bakteri dan dapat berujung pada lisis atau kematian bakteri.¹⁴ EGCG dapat menghambat sintesis protein bakteri dengan mengganggu aktivitas ribosom. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa EGCG dapat mengikat ribosom bakteri dan menghalangi proses translasi, yang esensial untuk sintesis protein. Penghambatan sintesis protein ini menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri, serta dapat menyebabkan stres oksidatif dan kematian sel bakteri.⁴

EGCG juga memiliki kemampuan untuk mengganggu sintesis asam nukleat. Studi menunjukkan bahwa EGCG dapat berinteraksi dengan DNA bakteri dan mencegah proses replikasi serta transkripsi. Salah satu mekanismenya adalah pengikatan EGCG pada DNA bakteri, yang menghambat enzim-enzim yang terlibat dalam replikasi dan transkripsi seperti DNA gyrase dan RNA polymerase. Ini mengarah pada penurunan sintesis DNA dan

RNA, yang penting untuk kelangsungan hidup dan reproduksi bakteri. EGCG dapat meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dalam sel bakteri. ROS, seperti hidrogen peroksida dan radikal hidroksil, dapat merusak struktur seluler penting dalam bakteri, seperti protein, lipid, dan asam nukleat. Kerusakan akibat ROS ini dapat menyebabkan disfungsi seluler dan akhirnya kematian sel bakteri. Penelitian menunjukkan bahwa EGCG dapat meningkatkan kadar ROS dalam sel bakteri secara signifikan, yang berkontribusi pada efek antibakteri.⁵ EGCG juga dapat menghambat berbagai enzim yang esensial untuk kelangsungan hidup bakteri. Sebagai contoh, EGCG terbukti menghambat dihidrofolat reduktase (DHFR), enzim yang terlibat dalam sintesis asam folat. Asam folat sangat penting bagi bakteri untuk sintesis DNA dan RNA, dan penghambatan enzim ini dapat mengganggu proses-proses ini dan menghentikan pertumbuhan bakteri.⁹

Biofilm adalah lapisan pelindung yang terbentuk oleh bakteri di permukaan dan sering berperan dalam resistensi terhadap antibiotik. EGCG diketahui dapat menghambat pembentukan biofilm oleh beberapa patogen. EGCG dapat mengganggu interaksi antar sel bakteri dan mengurangi adhesi bakteri pada permukaan, yang mengarah pada penurunan pembentukan biofilm dan meningkatkan sensitivitas bakteri terhadap pengobatan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa EGCG dapat memodulasi jalur sinyal seluler dalam bakteri, yang mengarah pada perubahan dalam ekspresi gen yang terlibat dalam pertahanan bakteri, metabolisme, dan virulensi. Sebagai contoh, EGCG dapat menghambat ekspresi gen yang terkait dengan virulensi bakteri, termasuk produksi faktor-faktor virulensi seperti toksin dan enzim yang memfasilitasi invasi jaringan.¹⁰

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa EGCG (*Epigallocatechin gallate*) dapat menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif melalui mekanisme yang melibatkan gangguan integritas membran sel dan penghambatan sintesis dinding sel. EGCG menunjukkan aktivitas antibakteri dengan menurunkan ekspresi protein yang terlibat dalam pembentukan biofilm dan mengganggu metabolisme energi bakteri. Penelitian juga

mengungkapkan potensi EGCG dalam mengatasi bakteri resisten antibiotik, seperti *Staphylococcus aureus*.¹⁴ EGCG dapat menurunkan viabilitas bakteri ini dengan cara mengganggu dinding sel dan membran mereka, serta menghambat pembentukan biofilm. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa EGCG dapat memperkuat efektivitas antibiotik terhadap strain resisten melalui terapi kombinasi.¹⁵

EGCG (*Epigallocatechin gallate*) dapat mempengaruhi bakteri Gram negatif dengan cara mengganggu integritas membran luar yang mengandung lipopolisakarida (LPS). EGCG bekerja dengan mengubah permeabilitas membran luar dan meningkatkan kerentanannya terhadap antibiotik, memungkinkan penetrasi senyawa terapeutik yang lebih baik. Selain itu, EGCG dapat menghambat sintesis dinding sel bakteri Gram negatif dan mengurangi aktivitas enzim yang terlibat dalam pembentukan biofilm, meningkatkan efisiensi pengobatan terhadap patogen resisten.¹⁵ Penggunaan EGCG (*Epigallocatechin gallate*) terhadap bakteri Gram negatif menunjukkan bahwa EGCG dapat efektif melawan spesies seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumoniae*. EGCG bekerja dengan mengganggu membran luar sel bakteri dan mengurangi biofilm, meningkatkan penetrasi antibiotik. Namun, tantangan utama dalam penggunaannya adalah penghalang membran luar bakteri Gram negatif yang mengandung lipopolisakarida (LPS), yang dapat mengurangi efektivitas EGCG dalam menembus sel bakteri, sehingga memerlukan terapi kombinasi atau peningkatan formulasi EGCG.⁷

EGCG (*Epigallocatechin gallate*) memiliki efektivitas yang lebih tinggi dalam melawan bakteri Gram positif dibandingkan dengan bakteri Gram negatif. *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae*, bakteri Gram positif, lebih sensitif terhadap EGCG karena struktur dinding sel mereka yang lebih sederhana, yang memungkinkan penetrasi EGCG lebih mudah. Sebaliknya, bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* dilindungi oleh lapisan luar membran yang mengandung lipopolisakarida (LPS), yang membatasi penetrasi EGCG. Beberapa penelitian

menunjukkan bahwa meskipun EGCG dapat menembus membran luar bakteri Gram negatif, efektivitasnya sering kali berkurang dan memerlukan penggunaan terapi kombinasi dengan antibiotik untuk hasil yang optimal.¹⁶ Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas antibakteri EGCG meliputi konsentrasi senyawa, kondisi lingkungan, dan jenis bakteri yang diuji. Penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi EGCG yang lebih tinggi cenderung meningkatkan efektivitas antibakterinya, namun dapat bervariasi tergantung pada bakteri yang ditargetkan. Lingkungan seperti pH, suhu, dan adanya senyawa lain dalam media pertumbuhan juga berpengaruh pada pengaruh EGCG terhadap bakteri. Selain itu, jenis bakteri, baik Gram positif maupun Gram negatif, memiliki respons yang berbeda terhadap EGCG, dengan bakteri Gram positif umumnya lebih sensitif karena struktur dinding sel yang lebih sederhana.¹²

EGCG (*Epigallocatechin gallate*) menunjukkan potensi besar sebagai alternatif atau pelengkap terapi antibiotik, terutama dalam menghadapi masalah resistensi antibiotik. Penelitian menunjukkan bahwa EGCG dapat menghambat pembentukan biofilm, meningkatkan permeabilitas membran bakteri, dan bekerja sinergis dengan antibiotik, sehingga meningkatkan efektivitasnya terhadap bakteri resisten. Selain itu, EGCG juga dapat mengurangi efek samping antibiotik, seperti toksisitas, dan membantu dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri multi-resisten seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Ini menjadikannya pilihan terapi potensial dalam pengobatan infeksi yang sulit diobati.¹⁴ Pengembangan EGCG sebagai obat antibakteri menghadapi beberapa tantangan signifikan, terutama terkait dengan bioavailabilitasnya yang rendah, yang membatasi efektivitasnya dalam tubuh. EGCG mudah terdegradasi dalam sistem pencernaan dan sulit diserap dalam jumlah yang cukup untuk menghasilkan efek terapeutik yang signifikan. Selain itu, formulasi EGCG yang optimal diperlukan untuk meningkatkan kestabilan dan penetrasi sel, seperti dalam bentuk nanopartikel atau kompleks dengan pembawa lainnya. Potensi toksisitas juga menjadi perhatian, meskipun EGCG umumnya

dianggap aman, terutama pada dosis tinggi yang dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal atau interaksi dengan obat lain.¹⁴

Ringkasan

Bakteri Gram positif memiliki dinding sel tebal yang terdiri dari peptidoglikan dan asam teikoat, serta tahan terhadap tekanan osmotik dan antibiotik. Beberapa spesies seperti *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* dapat menyebabkan infeksi serius, dengan tantangan utama resistensi terhadap antibiotik, terutama strain MRSA dan VRE. Bakteri Gram negatif, seperti *E. coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*, memiliki dinding sel lebih kompleks dan lebih tahan terhadap antibiotik. Resistensi pada bakteri Gram negatif memerlukan terapi lebih kuat dan pendekatan kombinasi. Epigallocatechin gallate (EGCG), katekin dari teh hijau, menunjukkan sifat antibakteri baik untuk bakteri Gram positif maupun negatif. EGCG dapat merusak integritas membran sel bakteri, menghambat sintesis protein dan asam nukleat, serta mengurangi pembentukan biofilm. EGCG efektif melawan bakteri resisten dan dapat digunakan dalam terapi kombinasi dengan antibiotik. Namun, bioavailabilitas rendah menjadi tantangan utama dalam penggunaannya. EGCG juga berfungsi sebagai alternatif terapi antibiotik dengan potensi mengurangi resistensi dan efek samping antibiotik, meski diperlukan formulasi yang lebih baik untuk meningkatkan efektivitasnya.

Simpulan

Bakteri Gram positif, seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, dan *Enterococcus faecalis*, lebih sensitif terhadap EGCG karena struktur dinding sel mereka yang sederhana, meskipun ada tantangan dalam pengobatan seperti resistensi antibiotik, misalnya pada strain MRSA. Bakteri Gram negatif, seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumoniae*, memiliki lapisan membran luar yang kompleks, yang menghambat penetrasi EGCG, membuat pengobatannya lebih sulit dan membutuhkan terapi kombinasi dengan antibiotik. EGCG memiliki potensi besar sebagai alternatif atau pelengkap antibiotik, namun

terdapat tantangan terkait bioavailabilitas dan formulasi yang perlu diperbaiki untuk efektivitas yang lebih optimal.

Daftar Pustaka

1. Alam M, Gulzar M, Akhtar MS, Rashid S, Zulfareen, Tanuja, et al. Epigallocatechin-3-gallate therapeutic potential in human diseases: molecular mechanisms and clinical studies. *Mol Biomed*. 2024; DOI: 10.1186/s43556-024-00240-9.
2. Gerding DN, et al. Clostridium difficile infection: treatment and management. *J Clin Infect Dis*. 2021;73(1):e74-e81. doi: 10.1093/cid/ciaa1666.
3. Khan et al. Green tea catechins as antimicrobial agents: a review.
4. Laxminarayan R, et al. Antimicrobial resistance: A major threat to global health. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1409-1417. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30723-4.
5. Li et al. Green tea polyphenols inhibit the growth of bacteria through the generation of reactive oxygen species.
6. Liu H, et al. Bioactive compounds in green tea and their health benefits. *Food Chem*. 2023;385:132-145. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.132145.
7. Madigan MT, Martinko JM, Parker J. Brock Biology of Microorganisms. 12th ed. Pearson Education; 2009.
8. Navarro-Martinez D, et al. EGCG as an inhibitor of *S. maltophilia* dihydrofolate reductase.
9. Patel S, et al. Overcoming the membrane barrier: EGCG as a promising anti-Gram-negative agent. *J Appl Microbiol*. 2022;132(2):481-494. doi: 10.1111/jam.15315.
10. Perez F, et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens: A global challenge and the role of diagnostic tools in management. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):418-423. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.017.
11. Paterson DL, Bonomo RA. Infections caused by Gram-negative bacteria: new challenges and new therapies. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):e51-e62. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30087-2.
12. Savitri NH, Indiasuti DN, Wahyunitasari MR. Aktivitas daya hambat ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap bakteri *Streptococcus pyogenes* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *J Voc Health Stud*. 2019;3:72–77.
13. Shah et al. Antimicrobial properties of green tea (*Camellia sinensis*) polyphenols.
14. Rini CS, Rochmah J. Buku Ajar Bakteriologi Dasar. Sidoarjo: Umsida Press; 2020.
15. Talaro KP, Talaro A. Foundations in Microbiology. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2014.
16. Wu S, et al. Factors affecting the antibacterial activity of EGCG: concentration, environmental conditions, and bacterial type. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):4142. doi: 10.3390/ijms24144142.
17. Yang X, et al. Antibacterial activity of EGCG against Gram-positive bacteria: mechanisms and applications. *Microb Pathog*. 2023;179:105038. doi: 10.1016/j.micpath.2023.105038.
18. Zhang L, et al. Antibacterial effects of EGCG on Gram-positive bacteria: mechanisms and synergistic potential. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(3):577-589. doi: 10.1093/jac/dkad001.
19. Zhou Y, et al. Comparative study of the antibacterial effects of EGCG on Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Front Microbiol*. 2023;14:745339. doi: 10.3389/fmicb.2023.745339.