

Studi Pustaka Aktivitas Antibakteri Ekstrak Buah dan Daun Tin (*Ficus carica*)

Ripa Khoirunnisa, Ratu Choesrina & Suwendar

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: ripakhoirunnisa@gmail.com, choesrina1@gmail.com, suwendarsuwendar48@gmail.com

ABSTRACT: Fig plant extracts have been shown to have many biological activities, including as an antimicrobial. Infectious disease is a health problem that continues to grow from time to time. *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) are the main pathogenic bacteria that cause infection. This literature review is intended to determine the antibacterial potential of fig fruit and leaf extracts against these four bacteria and to determine the class of compounds contained in fig fruit and leaf extracts. The study was conducted using the method *Systematic Literature Review* (SLR) with the keyword "antibacterial *Ficus carica MIC*". Inhibitory zone diameter and Minimum Inhibitory Concentration (MIC) data from several studies showed fig fruit and leaf extracts had antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *S. aureus*. Groups of compounds contained in fig fruit extract include flavonoids, tannins, coumarins, alkaloids, phenols, and anthocyanins and the class of compounds contained in fig leaf extracts include quinolone alkaloids, coumarins, and phenols.

Keywords: *Ficus carica*, *Fig fruit*, *Fig leaves*, *antibacterial and antibacterial compound*

ABSTRAK: Ekstrak tanaman tin terbukti memiliki banyak aktivitas biologis diantaranya sebagai antimikroba. Penyakit infeksi merupakan masalah kesehatan yang terus berkembang dari waktu ke waktu. *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), dan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) merupakan bakteri patogen utama penyebab infeksi. Kajian pustaka ini ditujukan untuk mengetahui potensi antibakteri dari ekstrak buah dan daun tin terhadap keempat bakteri tersebut serta mengetahui golongan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak buah dan daun tin. Penelitian dilakukan menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) dengan kata kunci "antibacterial *Ficus carica MIC*". Data diameter zona hambat dan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dari beberapa penelitian menunjukkan ekstrak buah dan daun tin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *S. aureus*. Golongan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak buah tin diantaranya flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, fenol, dan antosianin dan golongan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak daun tin diantaranya alkaloid kuinolon, kumarin, dan fenol.

Kata Kunci: *Ficus carica*, *Fig fruit*, *Fig leaves*, *antibacterial and antibacterial compound*

1 PENDAHULUAN

Tin merupakan tanaman yang dijadikan sebagai salah satu nama surat di dalam kitab suci Al-Qur'an (Fajar & Mulyani, 2020). Aktivitas biologis dari tanaman ini telah dilaporkan, ekstrak dari tanaman tin terbukti memiliki banyak aktivitas biologis beberapa diantaranya sebagai antimikroba, antikanker, hepatoprotektif, hipoglikemik, dan hipolipidemik (Mawa, Husain, & Jantan, 2013). Tanaman ini juga telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional untuk

mengobati berbagai macam penyakit (Badgjar, Patel, Bandivdekar, & Mahajan, 2014).

Penyakit infeksi merupakan masalah kesehatan yang terus berkembang dari waktu ke waktu (Fauziah, 2015), dapat disebabkan salah satunya oleh bakteri (Novard, Suharti, & Rasyid, 2019). *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *S. aureus* merupakan bakteri patogen utama penyebab infeksi (Vading, Nauclér, Kalin, & Giske, 2018; Bassetti, Vena, Croxatto, Righi, & Guery, 2018; Tong, Davis, Eichenberger, Holland, & Fowler, 2015). Antibiotik merupakan obat yang

digunakan untuk mengobati infeksi bakteri (Singh, Verma, Kumar, & Nagu, 2018). Namun pemberian antibiotik yang tidak rasional menyebabkan terjadinya resistensi (Negara, 2014). Sehingga timbul minat untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi senyawa antimikroba dalam ekstrak tumbuhan sebagai pendekatan pengobatan alternatif (Urizar, Aguilar-Luis, Lama-Odría, Camarena-Lizarzaburu, & Mendoza, 2015). Penelitian (Hosainzadegan, Alizadeh, Karimi, & Pakzad, 2012) menunjukkan bahwa ekstrak metanol dari buah tin mentah dan matang memiliki aktivitas antibakteri dan penelitian (Al Askari, et al., 2013) menunjukkan bahwa ekstrak etanol dan air dari daun tin memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan negatif.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dibuat suatu rumusan masalah yaitu apakah ekstrak dari buah dan daun tin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *S. auereus* serta golongan senyawa apa yang terkandung di dalam ekstrak buah dan daun tin.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antibakteri dari ekstrak buah dan daun tin terhadap *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *S. auereus* serta mengetahui golongan senyawa apa yang terkandung di dalam ekstrak buah dan daun tin.

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi mengenai aktivitas antibakteri dari ekstrak buah dan daun tin terhadap *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *S. auereus* sehingga dapat dijadikan sebagai sumber rujukan untuk penelitian selanjutnya (*In Vivo*) dan kedepannya dapat dikembangkan menjadi suatu produk obat yang bermutu sebagai alternatif pengobatan penyakit infeksi.

2 METODOLOGI

Penelitian dilakukan menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) dengan cara menelaah pustaka dari jurnal penelitian internasional terindeks yang telah dipublikasikan. Pencarian data dilakukan menggunakan web browser pada sumber yang mempunyai publikasi jurnal ilmiah terpercaya diantaranya Science Direct (Elsevier), Springer-Verlag, Taylor and Francis, John Wiley and Sons, Sage Publication dan google scholar. Kata kunci yang digunakan

untuk pencarian adalah “*antibacterial Ficus carica MIC*”.

Jurnal yang telah diperoleh selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan ekslusi. Kriteria inklusi diantaranya jurnal terindeks SCIMAGO dan dipublikasikan selama 10 tahun terakhir. Kriteria eksklusi diantaranya jurnal yang tidak terindeks SCIMAGO dan dipublikasikan dibawah 10 tahun terakhir. Total jurnal yang digunakan dalam *Review* sebanyak 5 jurnal penelitian. Dari 5 jurnal tersebut kemudian diambil data berupa nilai diameter zona hambat dan KHM yang didapat dari setiap pengujian ekstrak buah dan daun tin terhadap *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *S. aureus*.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Studi antibakteri dilakukan dengan melihat data berupa diameter zona hambat dan nilai KHM dari setiap ekstrak buah dan daun tin terhadap keempat bakteri. Diameter zona hambat dikategorikan berdasarkan kategori respon daya hambat bakteri menurut Greenwood (1995):

Tabel 3.1 Kategori respon daya hambat (Milah, Bintari, & Mustikaningtyas, 2016)

Diameter Zona Hambat	Kategori Respon Daya Hambat
< 10 mm	Tidak memiliki daya hambat
10 - 15 mm	Lemah
16 - 20 mm	Sedang
> 20 mm	Kuat

Sedangkan nilai KHM dikategorikan menjadi sangat aktif, aktif, cukup aktif, aktivitas rendah, dan tidak aktif:

Tabel 3.2 Kategori aktivitas antibakteri (Silva, Santana, & Saraiva, 2013).

KHM	Kategori Aktivitas Antibakteri
< 100 µg/mL	Sangat aktif
100 - 500 µg/mL	Aktif
500 - 1000 µg/mL	Cukup aktif
1000 - 2000 µg/mL	Aktivitas rendah
> 2000 µg/mL	Tidak aktif

Keterangan: KHM: Konsentrasi Hambat Minimum

Aktivitas Antibakteri Ekstrak Buah Tin

Pada tabel 3.3 ditunjukkan hasil pengujian aktivitas antibakteri ekstrak buah tin.

Tabel 3.3 Hasil pengujian aktivitas antibakteri ekstrak buah tin

Asal	Ekstrak	Metode Ekstrakasi	Bakteri Uji	Metode Uji	Diameter Zona Hambat (mm)	Data Hambat Bakteri (μg/mL)	KHM (μg/mL)	Aktivitas Antibakteri	Punktuasi
Algeria (Varietas Taamriout)	Air	Materasi	<i>E. coli</i> ATCC 25922		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>E. aeruginosa</i> (isolate Minni)		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		18,4 ± 0,9	Sedang	64	Sangat aktif	
	Pertroleum ether	Materasi	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		10,9 ± 0,4	Lemah	128	Aktif	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922		13 ± 0,4	Lemah	64	Sangat aktif	
			<i>E. aeruginosa</i> (isolate Minni)		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
Algeria (Varietas Taamriout)	Metanol 50%	Ultrasonik	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		10,3 ± 1,5	Lemah	64	Sangat aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		13,7 ± 0,4	Lemah	64	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923		13 ± 0,5	Lemah	128	Aktif	
	Aseton 60%	Ultrasonik	<i>E. coli</i> ATCC 25922		12 ± 0,01	Lemah	64	Sangat aktif	
			<i>E. aeruginosa</i> (isolate Minni)		24,4 ± 0,4	Kuat	32	Sangat aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		11,2 ± 1,0	Lemah	64	Sangat aktif	
Algeria (Varietas Azendjar)	Air	Materasi	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		12,2 ± 0,2	Lemah	128	Aktif	
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923		14 ± 0,6	Lemah	128	Aktif	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
	Pertroleum ether	Materasi	<i>E. aeruginosa</i> (isolate Minni)		11,5 ± 0,2	Lemah	>128	Cukup aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		13,9 ± 0,4	Lemah	32	Sangat aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		14,6 ± 0,1	Lemah	32	Sangat aktif	
Algeria (Varietas Azendjar)	Metanol 50%	Ultrasonik	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Defusi	89,9 ± 0,3	Tidak jadi	>128	Cukup aktif	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>E. aeruginosa</i> (isolate Minni)		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
	Aseton 60%	Ultrasonik	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		14 ± 0,02	Lemah	64	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
Algeria (Varietas Benmeddah)	Metanol 50%	Ultrasonik	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		14 ± 0,6	Lemah	128	Aktif	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>E. aeruginosa</i> (isolate Minni)		26 ± 0,6	Kuat	32	Sangat aktif	
	Metanol 80%	Ultrasonik	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		14,2 ± 1,0	Lemah	64	Sangat aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		16 ± 0,3	Sedang	64	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
Algeria (Varietas Benmeddah)	Aseton 60%	Ultrasonik	<i>E. coli</i> ATCC 25922		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>E. aeruginosa</i> (isolate Minni)		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		12 ± 0,4	Lemah	128	Aktif	
	Etanol 70%	Materasi	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 17853		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>S. aureus</i> ATCC 25923		0	Tidak jadi	R	Tidak aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
Algeria (Varietas Azenjdar)	Aseton 50%	Materasi	<i>E. aeruginosa</i> (isolat)		8	Tidak jadi	18,75	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	18,75	Sangat aktif	
	Metanol 80%	Materasi	<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> (isolat)		8	Tidak jadi	18,75	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
Algeria (Varietas Benmeddah)	Aseton 50%	Materasi	<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
	Metanol 80%	Materasi	<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	18,75	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
Algeria (Sidi Bendjebba)	Etanol 70%	Materasi	<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
	Metanol 80%	Materasi	<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
Algeria (Ain Fares)	Aseton 50%	Materasi	<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	18,75	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
	Metanol 80%	Materasi	<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	
			<i>S. aureus</i>		10	Lemah	18,75	Sangat aktif	
			<i>E. coli</i> (isolat)		10	Lemah	2,34	Sangat aktif	

Keterangan: KHM: Konsentrasi Hambat Minimum; R: Resisten; Diameter zona hambat dinyatakan sebagai mean ± standar deviasi

Hasil skrining fitokimia ekstrak buah tin (Debib, Tir-Touil, Mothana, Meddah, & Sonnet, 2013) dan (Benmaghnia, Meddah, Tir-Touil, & Hernandez, 2019) ditunjukkan pada **tabel 3.4**

Tabel 3.4 Hasil skrining fitokimia ekstrak buah tin

Asal	Ekstrak	Kandungan Senyawa
Algeria (Varietas Taamriout)	Air	Flavonoid, tanin terkondensasi, dan tanin terhidrolisis
Pertroleum ether		Flavonoid dan kumarin
Metanol 80%		Flavonoid dan tanin terkondensasi
Aseton 60%		Flavonoid dan tanin terkondensasi
Algeria (Varietas Azendjar)	Air	Flavonoid, tanin terkondensasi, dan tanin terhidrolisis
Pertroleum ether		Flavonoid dan kumarin
Metanol 80%		Flavonoid dan tanin terkondensasi
Aseton 60%		Flavonoid dan tanin terkondensasi
Algeria (Varietas Benmeddah)	Etanol 70%	Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Aseton 50%		Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Metanol 80%		Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Algeria (Sidi Bendjebba)	Etanol 70%	Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Aseton 50%		Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Metanol 80%		Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Algeria (Ain Fares)	Etanol 70%	Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Aseton 50%		Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin
Metanol 80%		Flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, senyawa fenol, dan antosianin

Berdasarkan (Debib, Tir-Touil, Mothana, Meddah, & Sonnet, 2013) aktivitas antibakteri Volume, No., Tahun 2021

yang dihasilkan dapat dikaitkan dengan kandungan senyawanya seperti tanin dan flavonoid. Tanin dilaporkan memiliki mekanisme antibakteri dengan membentuk kompleks bersama protein bakteri. Mekanisme tersebut dikaitkan dengan kemampuannya untuk menonaktifkan adhesi mikroba, enzim dan transpor protein pada sel amplop bakteri (Debib, Tir-Touil, Mothana, Meddah, & Sonnet, 2013). Pada penelitian (He, Wu, Pan, & Xu, 2014) dilaporkan bahwa flavonoid dapat menyebabkan kerusakan membran sel bakteri *E. coli* ATCC 25922. Senyawa kumarin memiliki aktivitas sebagai antibakteri, cincin kumarin dapat menghambat proses sintesis asam nukleat bakteri (Golfakhrabadi, et al., 2016). (Debib, Nas, Boumediene, Mothana, Latifa, & Tir-Touil, 2016) melakukan analisa kandungan senyawa fenolik dalam ekstrak metanol 80% buah tin varietas Azendjar, hasil yang diperoleh ditunjukkan pada **tabel 3.5**

Tabel 3.5 Kandungan senyawa fenolik ekstrak metanol 80% buah tin varietas Azendjar

Asal	Ekstrak	Kandungan Senyawa
Algeria (Varietas Azendjar)	Metanol 80%	Asam p-hidroksibenzoat ($102,2 \pm 11,3 \mu\text{g}/\text{g}$) Asam vanilat ($712,8 \pm 105,1 \mu\text{g}/\text{g}$) Senyawa turunan apigenin (isoviteksin [$96,9 \pm 7,3 \mu\text{g}/\text{g}$]) Orientin ($162 \pm 630,7 \mu\text{g}/\text{g}$); Rutin ($2903,9 \pm 6266,8 \mu\text{g}/\text{g}$)

Asam p-hidroksibenzoat memiliki aktivitas antibakteri, penelitian (Heleno, et al., 2013) membuktikan bahwa asam p-hidroksibenzoat memiliki aktivitas antimikroba yang tinggi dengan nilai KHM 30 μg/mL terhadap *E. coli* dan 3 μg/mL terhadap *P. aeruginosa* dan *S. aureus*. Mekanisme antimikroba dari asam benzoat dan turunannya diketahui melalui transpor asam dalam bentuk tak terdisosiasi ke dalam sel bakteri melewati membran sitoplasma, ion H^+ kemudian akan dilepaskan ke dalam sitoplasma menyebabkan ion H^+ tersebut terakumulasi dan mengganggu sistem homeostasis sel bakteri (Kim, Seok, & Rhee, 2019). (Alves, Ferreira, Froufe, Abreu, Martins, & Pintado, 2013) melakukan pengujian aktivitas antimikroba senyawa fenolik yang diidentifikasi dari jamur liar terhadap beberapa bakteri isolat klinis Gram positif dan Gram negatif termasuk bakteri *E. coli* yang resisten terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon (levofloksasin dan siprofloxacin) dan ampicilin, bakteri *Methicillin-Resisten Staphylococcus aureus* (MRSA) yang

resisten terhadap antibiotik oksasillin, levofloksasin dan siprofloksasin, dan bakteri *Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) yang resisten terhadap antibiotik penisilin dan ampisilin. Hasil menunjukkan bahwa asam vanilat memiliki aktivitas penghambatan terhadap ketiga bakteri tersebut dengan KHM sebesar 1000 µg/mL terhadap *E. coli*, 500 µg/mL terhadap MRSA, dan > 1000 µg/mL terhadap MSSA. (Qian, et al., 2020) dalam penelitiannya menemukan bahwa asam vanilat memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri *Carbapenem-Resistant Enterobacter hormaechei* (CREH) dengan KHM sebesar 800 µg/mL dan mekanisme antibakterinya adalah melalui perusakan integritas membran sel CREH diukur dari adanya penurunan ATP intraseluler, penurunan pH intraselular dan penurunan potensial membran, bersama dengan perubahan morfologi sel, diketahui asam vanilat juga memberikan efek penghambatan terhadap pembentukan biofilm CREH dan membunuh sel CREH yang ada dalam biofilm. Apigenin memiliki aktivitas antibakteri, pada penelitian (Eumkeb & Chukrathok, 2012) diperoleh nilai KHM apigenin terhadap bakteri *Ceftazidime-Resistant Enterobacter cloacae* (CREC) dan *E. coli* ATCC 25922 sebesar > 512 µg/mL untuk keduanya. Pada penelitian (Akilandewari & Ruckmani, 2016) juga ditemukan bahwa apigenin memiliki efek penghambatan terhadap bakteri *S. aureus* NCIM 2079, *K. pneumoniae* NCIM 2719 dan MRSA (isolat klinis) dengan nilai KHM sebesar 31,25 µg/mL terhadap *S. aureus* NCIM 2079 dan *K. pneumoniae* NCIM 2719 dan 62,5 µg/mL terhadap MRSA (isolat klinis). Mekanisme kerja apigenin sebagai antibakteri adalah melalui penghambatan sintesis peptidoglikan dan perubahan permeabilisasi membran luar dan membran sitoplasma bakteri, selain itu apigenin juga dapat menghambat aktivitas enzim β-laktamase (Eumkeb & Chukrathok, 2012). Orientin pada penelitian (Ali & Dixi, 2012) ditemukan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, *Staphylococcus cohnii* (*S. cohnii*), dan *K. pneumoniae* pada semua konsentrasi yang diuji (50, 100, 200, dan 400 mg/mL). Zona hambat maksimum dihasilkan pada konsentrasi 400 mg/mL masing-masing sebesar 18,04, 17,13 dan 16,11 mm terhadap *S. aureus*, *S. cohnii*, dan *K. pneumoniae*. Penelitian

(Deepika, Thangam, Sakthidhasan, & Arun, 2018) menunjukkan aktivitas penghambatan rutin terhadap *P. aeruginosa* dengan KHM sebesar 800 µg/mL, selain itu (Alves, Ferreira, Froufe, Abreu, Martins, & Pintado, 2013) menunjukkan aktivitas penghambatan rutin terhadap bakteri *E. coli*, MRSA dan MSSA dengan nilai KHM > 1000 µg/mL untuk ketiga bakteri. Penelitian (Deepika, Thangam, Sakthidhasan, & Arun, 2018) juga menunjukkan bahwa rutin dapat menginduksi pembentukan ROS pada bakteri *P. aeruginosa* menyebabkan stres oksidatif dan kematian bakteri, rutin juga disebutkan memiliki mekanisme sebagai antibakteri dengan menghambat DNA girase dan metabolisme energi pada bakteri (Negahdari, et al., 2020).

Air, aseton, metanol dan etanol merupakan pelarut polar (Brini, Fennell, Fernandez-Serra, Hribar-Lee, Lukšić, & Dil, 2017; Utami & Putri, 2020; Yusnawan, 2013; Zhang & Wong, 2011) sehingga dapat menarik senyawa metabolit sekunder bersifat polar seperti tanin, flavonoid glikosida, dan beberapa alkaloid (Seidel, 2012) yang memiliki aktivitas antibakteri. Petroleum eter termasuk ke dalam pelarut non polar (Danlami, Arsal, & Zaini, 2014) sehingga dapat menarik senyawa metabolit sekunder bersifat non polar seperti kumarin (Seidel, 2012) yang memiliki aktivitas antibakteri. Berdasarkan data pengujian yang diperoleh dari beberapa penelitian didapat bahwa aktivitas penghambatan terbaik untuk keempat bakteri diantaranya aktivitas penghambatan terbaik terhadap bakteri *E. coli* dihasilkan dari ekstrak etanol 70% dan metanol 80% buah tin asal El-Keurt, Sidi Bendjebba dan Ain Fares dengan nilai KHM 2,34 µg/mL; terhadap bakteri *K. pneumoniae* dihasilkan dari ekstrak metanol 80% buah tin varietas Taamriout dengan nilai KHM 32 µg/mL; terhadap bakteri *P. aeruginosa* dihasilkan dari ekstrak etanol 70% buah tin asal El-Keurt dan Sidi Bendjebba dengan nilai KHM 18,75 µg/mL untuk keduanya; dan terhadap bakteri *S. aureus* dihasilkan dari ekstrak metanol 80% buah tin asal El-Keurt, Sidi Bendjebba dan Ain Fares dengan nilai KHM 18,75 µg/mL untuk ketiganya. Alkohol (etanol dan metanol) merupakan pelarut universal (Zhang, Lin, & Ye, 2018) sehingga mampu melarutkan hampir seluruh senyawa metabolit sekunder (Utami & Putri, 2020).

Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Tin

Pada tabel 3.6 ditunjukkan hasil pengujian aktivitas antibakteri ekstrak daun tin.

Tabel 3.6 Hasil pengujian aktivitas antibakteri ekstrak daun tin

Asal	Ekstrak	Metode Ekstraksi	Bakteri Uji	Metode Uji	Diameter Zona Hambar (mm)	Dosis Hambar Bakteri	KHM (μg/mL)	Aktivitas Antibakteri	Pustaka
Turki	Etanol	Maserasi	<i>E. coli</i> ATCC 25922	Defusi	21	Kuat	25	Sangat aktif	
			<i>K. pneumoniae</i> CECT 5499	Defusi	12	Lemah			
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Defusi	19	Sedang	200	Aktif	
	Metanol		<i>E. coli</i> ATCC 35218	Cakram	16	Sedang			
			<i>K. pneumoniae</i> CECT 5499	Mikrodilusi	10	Lemah	400 <	Aktif	(Keskin, Ceyhan, Zorlu, & Ugur, 2012)
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Mikrodilusi	11	Lemah	400	Aktif	
Air	Air	Maserasi	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	Defusi	10	Lemah			
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	Defusi	11	Lemah	400 <	Aktif	
			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Defusi	9	Tidak aktif			
	Metanol		<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	Defusi	0	Tidak aktif	400 <	Aktif	
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	Mikrodilusi	2500	Tidak aktif			
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	Mikrodilusi	> 2500	Tidak aktif			
Pakistan	Metanol	Maserasi	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Mikrodilusi	> 2500	Tidak aktif			(Ergul, Ergul, Eruygur, Atas, & Ucar, 2018)
			<i>E. coli</i> ATCC 25922	Mikrodilusi	625	Cukup aktif			
			<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	Mikrodilusi	> 2500	Cukup aktif			
	Metanol		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Mikrodilusi	> 2500	Tidak aktif			
			<i>S. aureus</i> ATCC 20113	Mikrodilusi	156	Aktif			
			<i>E. coli</i> (isolat di klinik)	Mikrodilusi	Tidak aktif				
Pakistan	Metanol	Maserasi	<i>K. pneumoniae</i> (isolat klinik)	Mikrodilusi	NA	Aktif - aktifnya rendah			(Ali, Faiz, & Karim, 2011)
			<i>P. aeruginosa</i> (isolat klinik)	Mikrodilusi	125 - 250	Aktif			
Pakistan	Metanol	Maserasi	<i>S. aureus</i> (isolat klinik)	Mikrodilusi					

Keterangan: KHM: Konsentrasi Hambat Minimum; NA: Not Applicable [tidak dapat diaplikasikan (nilai KHM antara 500 – 2000 μg/mL)].

Evaluasi komposisi kimia ekstrak etanol daun tin oleh (Keskin, Ceyhan, Zorlu, & Ugur, 2012) menunjukkan adanya senyawa 6-metiltiol (1) benzothienoquinolone (0,94%). Derivat kuinolon yang mengandung alkaloid kuinolon dapat berperan sebagai agen antimikroba (Keskin, Ceyhan, Zorlu, & Ugur, 2012), alkaloid kuinolon memiliki kemampuan menghambat enzim topoisomerase II bakteri (Wang, et al., 2013). Evaluasi kandungan senyawa kimia yang dilakukan oleh (Ergul, Ergul, Eruygur, Atas, & Ucar, 2018) menunjukkan adanya senyawa bergapten (19,27%) pada ekstrak metanol daun tin, bergapten memiliki efek antibakteri dibuktikan pada penelitian (Dehghan, Rezaee, & Aliahmadi, 2020) bahwa bergapten memiliki aktivitas antibakteri terhadap *P. aeruginosa* dan *S. aureus* dengan nilai KHM sebesar 125 μg/mL untuk kedua bakteri. (Javaid, Anwar, Ali, & Naseem, 2021) melakukan analisa kandungan senyawa kimia ekstrak metanol daun tin yang diperoleh dari *Plant Genomic Research Institute* (PGRI), *National Agricultural Research Council* (NARC), Islamabad, Pakistan dan diketahui senyawa methoxsalen (xanthotoxin) terkandung didalam ekstrak metanol daun tin tersebut. Penelitian (Dehghan, Rezaee, & Aliahmadi, 2020) menunjukkan adanya aktivitas antibakteri xanthotoxin terhadap *P. aeruginosa* dan *S. aureus* dengan nilai KHM berturut-turut sebesar 125 dan 62,5 μg/mL. Bergapten dan methoxsalen termasuk senyawa turunan furanokumarin (Ham, Choi, Lee, & Lee, 2019), cincin kumarin memiliki kemampuan menghambat proses sintesis asam Volume, No., Tahun 2021

nukleat bakteri (Golfakhrabadi, et al., 2016). Asam p-hidroksibenzoat juga diperoleh dari penelitian (Nadeem & Zeb, 2018) dalam ekstrak metanol 60% daun tin yang diperoleh dari daerah Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan.

Adanya efek antibakteri dari ketiga ekstrak tersebut dapat disebabkan oleh polaritas dari ketiga pelarut pengekstrak yang digunakan, berdasarkan (Truong, Nguyen, Ta, Bui, Do, & Nguyen, 2019) bahan tanaman mengandung senyawa dengan polaritas tinggi sehingga larut dalam pelarut dengan polaritas tinggi seperti air, metanol, dan etanol. Pada penelitian (Zubair, Anam, & Lallo, 2016) yang melakukan pengujian aktivitas sitotoksik dan standarisasi fitokimia ekstrak kayu *Lunasia amara* Blanco digunakan metode ekstraksi cair-padat dengan pelarut n-heksana dan etil asetat untuk membedakan ekstrak menjadi fraksi senyawa yang kurang polar (dalam ekstrak n-heksana) dan fraksi senyawa yang lebih polar (dalam ekstrak etil asetat), dan hasil menunjukkan bahwa jumlah alkaloid total lebih tinggi didalam ekstrak yang lebih polar (etil asetat). Berdasarkan data pengujian yang diperoleh dari beberapa penelitian didapat bahwa aktivitas penghambatan terbaik untuk keempat bakteri diantaranya aktivitas penghambatan terbaik terhadap bakteri *E. coli* dihasilkan dari ekstrak etanol daun tin yang diperoleh dari wilayah Cine, Turki dengan nilai KHM 25 μg/mL; terhadap bakteri *K. pneumoniae* dihasilkan dari ekstrak etanol daun tin yang diperoleh dari wilayah Cine, Turki dengan nilai diameter zona hambar sebesar 12 mm; terhadap bakteri *P. aeruginosa* dihasilkan dari ekstrak etanol daun tin yang diperoleh dari wilayah Cine, Turki dengan nilai KHM 200 μg/mL; dan terhadap bakteri *S. aureus* dihasilkan dari ekstrak metanol daun tin yang diperoleh dari Universitas Karachi, Pakistan dengan nilai KHM 125-250 μg/mL untuk ketiganya. Etanol dan metanol menghasilkan aktivitas antibakteri yang terbaik dikarenakan etanol dan metanol merupakan pelarut universal (Zhang, Lin, & Ye, 2018) sehingga mampu melarutkan hampir seluruh senyawa metabolit sekunder (Utami & Putri, 2020). Termasuk senyawa turunan furanokumarin (bergapten dan methoxsalen) (Ham, Choi, Lee, & Lee, 2019).

4 KESIMPULAN

Berdasarkan studi pustaka terhadap beberapa jurnal yang telah dikumpulkan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak buah dan daun tin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *S. aureus*. Aktivitas antibakteri ekstrak buah tin terbaik diperoleh dari ekstrak etanol 70% dan metanol 80% buah tin asal El-Keurt, Sidi Bendjebba dan Ain Fares dengan nilai KHM 2,34 µg/mL terhadap *E. coli*, ekstrak metanol 80% buah tin varietas Taamriout dengan nilai KHM 32 µg/mL terhadap *K. pneumoniae*, ekstrak etanol 70% buah tin asal El-Keurt dan Sidi Bendjebba dengan nilai KHM 18,75 µg/mL terhadap *P. aeruginosa*, dan ekstrak metanol 80% buah tin asal El-Keurt, Sidi Bendjebba dan Ain Fares dengan nilai KHM 18,75 µg/mL terhadap *S. aureus*. Sedangkan aktivitas antibakteri ekstrak daun tin terbaik diperoleh dari ekstrak etanol daun tin yang didapat dari wilayah Cine, Turki dengan nilai KHM 25 µg/mL terhadap *E. coli*, ekstrak etanol daun tin yang didapat dari wilayah Cine, Turki dengan nilai diameter zona hambat sebesar 12 mm terhadap *K. pneumoniae*, ekstrak etanol daun tin yang didapat dari wilayah Cine, Turki dengan nilai KHM 200 µg/mL terhadap *P. aeruginosa*, dan ekstrak metanol daun tin yang didapat dari Universitas Karachi, Pakistan dengan nilai KHM 125-250 µg/mL terhadap *S. aureus*. Senyawa yang terkandung di dalam ekstrak buah tin diantaranya flavonoid, tanin, kumarin, alkaloid, fenol, dan antosianin dan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak daun tin diantaranya alkaloid kuinolon, kumarin, dan fenol.

ACKNOWLEDGE

Segala puji bagi Allah SWT Tuhan semesta alam karena berkat rahmat, hidayah, dan karunia-Nya penulis mampu menyelesaikan penulisan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu apt. Ratu Choesrina, M.Si. selaku pembimbing utama dan Bapak Dr. apt. Suwendar, M.Si. selaku pembimbing serta, yang dengan sabar memberikan bimbingan dan masukan yang sangat membantu penulis selama penyusunan skripsi ini; seluruh Ibu dan Bapak Dosen Program Studi S1 Farmasi Universitas Islam Bandung; kedua orang tua tercinta, Bapa Rusdana (Alm.), dan Mamah Tintin Kartini yang selalu melimpahkan do'a, dukungan

dan kasih sayang, serta sebagai motivasi dalam setiap perjalanan penulis; keluarga; sahabat; serta teman-teman Angkatan 2017 yang selalu memberikan dukungan, bantuan, perhatian, dan motivasi kepada penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Akilandeswari, K., & Ruckmani, K. (2016). *Synergistic Antibacterial Effect of Apigenin with β-lactam Antibiotics and Modulation of Bacterial Resistance by a Possible Membrane Effect Against Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. Cellular and Molecular Biology.
- Al Askari, G., Kahouadji, A., Khedid, J., Ouaffak, L., Mousaddak, M., Charof, R., et al. (2013). *In Vitro Antimicrobial Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of Leaves of Ficus carica Collected from Five Different Regions of Morocco*. Journal of Materials and Environmental Science.
- Ali, H., & Dixi, S. (2012). *In Vitro Antimicrobial Activity of Flavanoids of Ocimum sanctum with Synergistic Effect of Their Combined Form*. Asian Pacific Journal of Tropical Disease.
- Ali, n., Faizi, S., & Kazmi, S. (2011). *Antibacterial Activity in Spices and Local Medicinal Plants Against Clinical Isolates of Karachi, Pakistan*. Pharmaceutical Biology.
- Alves, M., Ferreira, I., Froufe, H., Abreu, R., Martins, A., & Pintado, M. (2013). *Antimicrobial Activity of Phenolic Compounds Identified in Wild Mushrooms, SAR Analysis and Docking Studies*. Journal of Applied Microbiology.
- Badgujar, S., Patel, V., Bandivdekar, A., & Mahajan, R. (2014). *Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology of Ficus carica: A Review*. Pharmaceutical Biology.
- Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018). *How to Manage Pseudomonas aeruginosa Infections*. Drugs Context.
- Benmaghnia, S., Meddah, B., Tir-Touil, A., & Hernandez, J. (2019). *Phytochemical Analysis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Three Samples of Dried Figs (Ficus carica L.) From The Region of Mascara (Western Algeria)*. Journal of

- Microbiology, Biotechnology, and Food Sciences.
- Brini, E., Fennell, C., Fernandez-Serra, M., Hribar-Lee, B., Lukšić, M., & Dil, K. (2017). *How Water's Properties Are Encoded in Its Molecular Structure and Energies*. Chemical Review.
- Danlami, J., Arsal, A., & Zaini, M. (2014). *Characterization and Process Optimization of Castor Oil (*Ricinus communis L.*) Extracted by the Soxhlet Method Using Polar and Non-Polar Solvents*. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers.
- Debib, A., Nas, M., Boumediene, M., Mothana, R., Latifa, A., & Tir-Touil, M. (2016). *Synergetic Hepatoprotective Effect of Phenolic Fractions Obtained from *Ficus carica* Dried Fruit and Extra Virgin Olive Oil on Ccl4-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Rats*. Journal of Food Biochemistry.
- Debib, A., Tir-Touil, A., Mothana, R., Meddah, B., & Sonnet, P. (2013). *Phenolic Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Two Fruit Varieties of Algerian *Ficus carica* L.* Journal of Food Biochemistry.
- Deepika, M., Thangam, R., Sakthidhasan, P., & Arun, S. (2018). *Combined Effect of a Natural Flavonoid Rutin from *Citrus sinensis* and Conventional Antibiotic Gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation*. Food Control.
- Dehghan, H., Rezaee, P., & Aliahmadi, A. (2020). *Bioassay Screening of 12 Iranian Plants and Detection of Antibacterial Compounds from *Heracleum persicum* Using a TLC Bioautography Method*. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.
- Ergul, M., Ergul, M., Eruygur, N., Atas, M., & Ucar, E. (2018). *In Vitro Evaluation of the Chemical Composition and Various Biological Activities of *Ficus carica* Leaf Extracts*. Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences.
- Eumkeb, G., & Chukrathok, S. (2012). *Synergistic Activity and Mechanism of Action of Ceftazidime and Apigenin Combination Against Ceftazidime-Resistant *Enterobacter cloacae**. Phytomedicine.
- Fajar, W., & Mulyani, T. (2020). Review Artikel : *Etnofarmakologi Tanaman Tin (*Ficus Carica L.*) (Kajian Tafsir Ilmi Tentang Buah Tin dalam Al-Qur'an)*. Jurnal Farmagazine.
- Fauziah, I. (2015). *Aktivitas Antimikroba Ekstrak n-Heksan Daun *Jatropha gossypifolia* Linn dengan Metode Bioautografi terhadap *Escherichia coli**. Skripsi Universitas Muhammadiyah Malang.
- Golfakhrabadi, F., Ardakani, M., Saeidnia, S., Akbarzadeh, T., Yousefbeyk, F., Jamalifar, H., et al. (2016). *In Vitro Antimicrobial and Acetylcholinesterase Inhibitory Activities of Coumarins from *Ferulago carduchorum**. Medical Chemistry Research.
- Ham, J., Choi, R., Lee, H., & Lee, M. (2019). *Methoxsalen and Bergapten Prevent Diabetes-Induced Osteoporosis by the Suppression of Osteoclastogenic Gene Expression in Mice*. International Journal of Molecular Sciences.
- He, M., Wu, T., Pan, S., & Xu, X. (2014). *Antimicrobial Mechanism of Flavonoids Against *Escherichia coli* ATCC25922 by Model Membrane Study*. Applied Surface Science.
- Heleno, S., Ferreira, I., Esteves, A., Ciric, A., Glamoclija, J., Martins, A., et al. (2013). *Antimicrobial and Demelanizing Activity of *Ganoderma lucidum* Extract, p-Hydroxybenzoic and Cinnamic Acids and Their Synthetic Acetylated Glucuronide Methyl Esters*. Food and Chemical Toxicology.
- Hosainzadegan, H., Alizadeh, M., Karimi, F., & Pakzad, P. (2012). *Study of Antibacterial Effects of Ripped and Raw Fig Alone and In Combination*. Journal of Medicinal Plants Research.
- Javaid, A., Anwar, S., Ali, Z., & Naseem, S. (2021). *Chromatographic and Spectroscopic Fingerprinting of *Ficus carica* and Evaluation of In Vitro Antioxidant Activity*. International Journal Of Agriculture & Biology.
- Keskin, D., Ceyhan, N., Zorlu, Z., & Ugur, A. (2012). *Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of Different Extracts of Fig Leaves (*Ficus carica* L.) from West Anatolia against some Pathogenic Microorganisms*. Journal of Pure and Applied Microbiology.

- Kim, H., Seok, Y., & Rhee, M. (2019). *Synergistic Staphylocidal Interaction of Benzoic Acid Derivatives (Benzoic acid, 4-hydroxybenzoic acid and b-resorcylic acid) and Capric Acid: Mechanism and Verification Study Using Artificial Skin*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
- Mawa, S., Husain, K., & Jantan, I. (2013). *Ficus carica L. (Moraceae): Phytochemistry, Traditional Uses and Biological Activities*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.
- Milah, N., Bintari, S., & Mustikaningtyas, D. (2016). *Pengaruh Konsentrasi Antibakteri Propolis terhadap Pertumbuhan Bakteri Streptococcus pyogenes secara In Vitro*. Life Science.
- Nadeem, M., & Zeb, A. (2018). *Impact of Maturity on Phenolic Composition and Antioxidant Activity of Medicinally Important Leaves of Ficus carica L*. Physiology and Molecular Biology of Plants.
- Negahdari, R., Bohlouli, S., Sharifi, S., Dizaj, S., Saadat, Y., Khezri, K., et al. (2020). *Therapeutic Benefits of Rutin and Its Nanoformulations*. Phytotherapy Research.
- Negara, K. (2014). *Analisis Implementasi Kebijakan Penggunaan Antibiotika Rasional untuk Mencegah Resistensi Antibiotika di RSUP Sanglah Denpasar: Studi Kasus Infeksi Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. Jurnal Administrasi Kebijakan Kesehatan.
- Novard, M., Suharti, N., & Rasyid, R. (2019). *Gambaran Bakteri Penyebab Infeksi Pada Anak Berdasarkan Jenis Spesimen dan Pola Resistensinya di Laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2014-2016*. Jurnal Kesehatan Andalas.
- Qian, W., Yang, M., Wang, T., Sun, Z., Liu, M., Zhang, J., et al. (2020). *Antibacterial Mechanism of Vanillic Acid on Physiological, Morphological and Biofilm Properties of Carbapenem-Resistant Enterobacter hormaechei*. Journal of Food Protection.
- Seidel, V. (2012). *Initial and Bulk Extraction of Natural Products Isolation*. In S. Sarker, & L. Nahar, *Natural Products Isolation*. Humana Press.
- Silva, A., Santana, E., & Saraiva, S. (2013). *Which Approach Is More Effective in the Selection of Plants with Antimicrobial Activity? Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Singh, P., Verma, N., Kumar, P., & Nagu, P. (2018). *Review on a Potential of Antibiotics*. Journal of Drug Delivery and Therapeutics.
- Tong, S., Davis, J., Eichenberger, E., Holland, T., & Fowler, V. (2015). *Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management*. Clinical Microbiology Reviews.
- Truong, D., Nguyen, D., Ta, N., Bui, A., Do, T., & Nguyen, H. (2019). *Evaluation of the Use of Different Solvents for Phytochemical Constituents, Antioxidants, and In Vitro Anti-Inflammatory Activities of Severinia buxifolia*. Journal of Food Quality.
- Urizar, G., Aguilar-Luis, M., Lama-Odría, M., Camarena-Lizarzaburu, J., & Mendoza, J. (2015). *Antibacterial Activity of Five Peruvian Medicinal Plants Against Pseudomonas aeruginosa*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.
- Utami, L., & Putri, D. (2020). *The Effect of Ethanol Solvent Concentration on Antimicrobial Activities The Extract of Andalas Endophytic Bacteria (Morus Macroura Miq.) Fermentation Product*. Eksakta: Ilmiah Bidang MIPA.
- Vading, M., Nauclér, P., Kalin, M., & Giske, C. (2018). *Invasive Infection Caused by Klebsiella pneumoniae is a Disease Affecting Patients with High Comorbidity and Associated with High Long-term Mortality*. Plos One.
- Wang, X., Z. K., Shi, S., Zeng, K., Jiang, Y., Guan, Y. X., et al. (2013). *Quinolone Alkaloids with Antibacterial and Cytotoxic Activities from The Fruits of Evodia rutaecarpa*. Fitoterapia.
- Yusnawan, E. (2013). *The Effectiveness of Polar and Non Polar Fractions of Ageratum Conyzoides L. to Control Peanut Rust Disease and Phytochemical Screenings of Secondary Metabolites*. Jurnal Hama dan Penyakit Tumbuhan Tropika.
- Zhang, K., & Wong, J. (2011). *Solvent-Based Extraction Techniques for the*

- Determination of Pesticides in Food. Comprehensive Sampling and Sample Preparation.*
- Zhang, Q., Lin, L., & Ye, W. (2018). *Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products: a Comprehensive Review.* Chinese Medicine.
- Zubair, M., Anam, S., & Lallo, S. (2016). *Cytotoxic Activity and Phytochemical Standardization of Lunasia amara Blanco Wood Extract.* Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.
- Nuraeni Anisa Dwi, Lukmayani Yani, Kodir Reza Abdul. (2021). *Uji Aktivitas Antibakteri Propionibacterium acnes Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Karuk (Piper sarmatosum Roxb. Ex. Hunter) serta Analisis KLT Bioautografi.* Jurnal Riset Farmasi, 1(1), 9-15.