

UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH MERAH (*PIPER CROCATUM*) TERHADAP BAKTERI *PROPIONIBACTERIUM ACNES*

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF RED BETEL (*PIPER CROCATUM*) LEAF ETHANOL EXTRACT AGAINST *PROPIONIBACTERIUM ACNES*

Winda Rahmaningtyas^{1*}, Prayoga Fery Yuniarto², Lisa Savitri³

^{1,2,3}Program Studi Ilmu Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri
e-mail: *rwinda36@gmail.com

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. Daun sirih merah dipilih karena diduga memiliki kandungan senyawa sebagai agen antibakteri seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan minyak atsiri. Penelitian dilakukan secara eksperimental menggunakan metode *non randomized control group design* dengan periode prospektif. Ekstrak di maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dan diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak dibuat 3 konsentrasi berbeda yaitu 30%, 60%, dan 90%. Kontrol positif berupa klindamisin dan kontrol negatif berupa DMSO. Pengujian aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi sumuran terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dengan mengukur diameter zona hambat pertumbuhan bakteri. Hasil pengujian menunjukkan bahwa rata-rata diameter zona hambat yang terbentuk setiap sampel yaitu pada konsentrasi 30% sebesar 7,40 mm, konsentrasi 60% sebesar 8,90 mm, dan konsentrasi 90% sebesar 11,20 mm. Sedangkan hasil analisis data menggunakan metode *Mann-Whitney* diperoleh nilai signifikan $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna diantara kelompok-kelompok percobaan. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu ekstrak etanol daun sirih merah memiliki aktivitas terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dengan konsentrasi yang paling efektif yaitu 90%.

Kata Kunci: Daun sirih merah (*Piper crocatum*), Ekstrak Etanol, Difusi Sumuran, Antibakteri, *Propionibacterium acnes*.

ABSTRACT

The purpose of this study is to identify the extract of red betel leaf ethanol (*Piper crocatum*) against *Propionibacterium acnes* bacteria. Red betel leaf was chosen because it is thought to contain compounds as antibacterial agents such as flavonoids, alkaloids, tannins, and essential oil. The study was conducted experimentally using a non-randomized control group design method with a prospective period. The extract was macerated using 96% ethanol solvent and evaporated until a thick extract was obtained. The extract was made in 3 different concentrations, namely 30%, 60%, and 90%. The positive control was clindamycin and the negative control was DMSO. Testing for antibacterial activity used agar diffusion technique method against *Propionibacterium acnes* by measuring the diameter of the bacterial growth inhibition zone. The test results show that the average diameter of the inhibition zone formed by each sample is at a concentration of 30% of 7.40 mm, a concentration of 60% of 8.90 mm, and a concentration of 90% of 11.20 mm.

Article Information

Received August 28, 2022 | Revised September 20, 2022 | Accepted October 25, 2022

Meanwhile, the results of data analysis using the Mann-Whitney method obtained a significant value of $p < 0.05$, which indicates that there were significant differences between the experimental groups. The conclusion of this study is that the red betel leaf ethanol extract has activity against *Propionibacterium acnes* with the most effective concentration of 90%.

Keywords: Red betel leaf (*Piper crocatum*), Ethanol Extract, agar diffusion technique, Antibacterial, *Propionibacterium acnes*.

PENDAHULUAN

Negara Indonesia adalah negara yang telah mengenal dan menggunakan berbagai tanaman untuk pengobatan. Pengetahuan mengenai tanaman yang bermanfaat sebagai pengobatan ini diketahui secara turun temurun dari satu angkatan satu ke angkatan berikutnya (Bustanussalam, 2016). Salah satu jenis tanaman yang sudah dimanfaatkan sejak dahulu yaitu tanaman sirih. Tanaman sirih biasanya dimanfaatkan masyarakat sebagai tanaman hias, sayuran, rempah- rempah, ramuan obat, maupun sebagai perlengkapan dalam upacara-upacara adat (Parfati & Windono, 2016).

Adanya potensi sebagai antibakteri tentu dapat berpotensi untuk mengobati penyakit jerawat. Kasus di Indonesia prevalensi penderita jerawat berkisar 80-85% pada usia 15-18 tahun, 12% pada wanita berusia lebih dari 25 tahun dan 3% pada usia 35-44 tahun (Lestari, *et al.*, 2020). Faktor yang menjadi penyebab timbulnya jerawat yaitu karena produksi sebum yang berlebihan, usia, genetik, kebersihan wajah, serta stres (Latifah & Kurniawaty, 2015). Spesies bakteri yang menyebabkan jerawat yaitu *Propionibacterium acnes*. Selain itu, terdapat bakteri lain yang menyebabkan jerawat yaitu *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* (Suryana, *et al.*, 2017). Penggunaan bakteri *Propionibacterium acnes* pada penelitian karena bakteri ini adalah organisme utama yang berkontribusi terhadap munculnya jerawat (Purwaningsih & Apriandini, 2020). Di sisi lain, bakteri ini juga dikaitkan dengan prostatitis kronis pada kanker prostat, sarkoidosis, linu panggul, infeksi terkait implan termasuk implan payudara dan implan mata (Portillo, *et al.*, 2013).

Propionibacterium acnes adalah jenis bakteri gram positif yang berbentuk batang dan tidak berspora. *Propionibacterium acnes* termasuk ke dalam jenis bakteri flora normal kulit dan bersifat anaerob. Bakteri ini berperan dalam pembentukan jerawat dengan cara menghasilkan lipase yang memecah asam lemak bebas dari lipid kulit sehingga menimbulkan peradangan pada kulit. Akibat peradangan tersebut, bakteri *Propionibacterium acnes* berpoliferasi dan memperburuk kondisi lesi inflamasi dengan merangsang produksi sitokin proinflamasi (Hidayah, 2016). Pengobatan jerawat akibat infeksi bakteri *Propionibacterium acnes* yang biasa digunakan yaitu, pengobatan antibiotik topikal yang langsung digunakan pada area yang berjerawat dan pengobatan antibiotik oral dengan cara diminum. Di Indonesia bakteri *Propionibacterium acnes* resisten terhadap tetrasiklin sebesar 12,9%, eritromisin 45,2%, dan klindamisin 61,3% (Madelina & Sulistiyarningsih, 2018). Efek samping terjadinya resistensi antibiotik antara lain resiko terjadinya faringitis, gangguan pembuluh vaskular, radang usus, dan kanker (Zahrah, *et al.*, 2018). Berdasarkan hal di atas, dilakukan penelitian dengan tujuan mengetahui aktivitas ekstrak etanol daun sirih merah terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. Pengujian aktivitas terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dilakukan dengan mengukur diameter zona hambat yang terbentuk dengan metode sumuran pada media Nutrien Agar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini yaitu penelitian eksperimental dengan memakai *non randomized control group*

design dengan periode prospektif untuk menentukan penghambatan *Propionibacterium acnes* dengan 3 macam konsentrasi yang berbeda yaitu 30%, 60%, dan 90%. Dengan kontrol negatif berupa DMSO dan kontrol positif berupa klindamisin. Daun sirih merah diberikan perlakuan dengan cara dikeringkan dan diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96%. Hasil dari ekstraksi diuji kandungan fitokimia dengan cara uji warna dan dilakukan uji bakteri menggunakan metode difusi sumuran yang direplika sejumlah tiga kali tiap seri konsentrasi. Alat yang diaplikasikan dalam penelitian ini meliputi autoklaf (GEA), gelas ukur 25 mL dan 50 mL (Pyrex), corong bucher 100 mL (Pyrex), pembakar spirtus, pipet tetes, jarum ose, masker (sensi), tabung reaksi (Iwaki), mikropipet (Dragon), rak tabung reaksi, timbangan analitik (Fujitsu), gelas beker 50 mL, 100 mL, 150 mL, dan 250 mL (Pyrex), cawan penggerus, spatula, cawan petri, batang pengaduk, *hot plate* (Favorit), inkubator (Eyela), erlenmeyer (Pyrex), cawan porselen, gunting, blender (Phillips), *Laminar Air Flow* (LAF), toples kaca, kain, oven (b.onE), dan lubang sumuran (*punch hole*) 7 mm.

Bahan yang diaplikasikan dalam penelitian meliputi, daun sirih merah (*Piper crocatum*), biakan *Propionibacterium acnes*, etanol 96% (p.a), aquades steril (CV.JR), kertas saring, media *nutrient agar* (NA), karet gelang, pembungkus, kertas label, sarung tangan (Sensi), alumunium foil (klin pak), kapas, spirtus, ferri klorida/ FeCl₃ (Merck), asam klorida/ HCl (Merck), asam sulfat/ H₂SO₄ (Merck), reagen wagner (Yodium-kalium iodida), spiritus, klindamisin p.a (Merck), dimetil sulfoksida / DMSO (Merck), dan kapas.

Pembuatan Ekstrak. Pembuatan ekstrak etanol daun sirih merah dilakukan dengan melakukan determinasi dan membuat simplisia daun sirih merah. Simplisia sebanyak 250 g dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Perbandingan antara pelarut dengan simplisia adalah 1:7,5 b/v (Puspitasari & Prayoga, 2017). Seluruh maserat yang diperoleh diuapkan dengan waterbath pada temperatur tidak lebih dari 50°C hingga diperoleh ekstrak kental¹¹. Ekstrak kental ditimbang lalu dihitung rendemennya dari presentase berat (b/b) ekstrak dibagi dengan serbuk simplisia kering (Juliantoni, *et al.*, 2020).

Sterilisasi Alat. Sterilisasi dilakukan dengan 2 cara yaitu cara panas kering menggunakan oven pada suhu 180°C dalam waktu 2 jam dan cara panas basah menggunakan autoklaf, tekanan 1 atm pada suhu 121°C selama 15 menit (Hidayah, 2016).

Pembuatan Konsentrasi Ekstrak. Terdapat 3 konsentrasi yang akan digunakan yaitu 30%, 60% dan 90%. Dengan kontrol positif berupa klindamicin dan kontrol negatif berupa DMSO. Ekstrak kental daun sirih merah diencerkan masing-masing pada konsentrasi 30% b/v dibuat dengan cara menimbang 0,30 g ekstrak kental dan ditambahkan larutan DMSO sampai 1 mL ke dalam labu ukur. Konsentrasi 60% dibuat dengan cara menimbang 0,60 g ekstrak kental dan ditambahkan larutan DMSO sampai 1 mL ke dalam labu ukur. Konsentrasi 90% b/v dibuat dengan cara menimbang 0,30 g ekstrak kental dan ditambahkan larutan DMSO sampai 1 mL ke dalam labu ukur.

Kultur Bakteri *Propionibacterium acnes*. Kultur bakteri dilakukan di dalam *Laminar Air Flow*. Bakteri yang diperoleh dari IIK Bhakti Wiyata Kediri diberi perlakuan. Langkah pertama dengan menyiapkan media NA dan menyesuaikan pada suhu ruang. Langkah kedua, menginokulasi biakan murni dari bakteri *Priopionibacterium acnes* sebanyak 2 ose dengan menggunakan jarum ose yang sebelumnya telah steril. Kemudian biakan yang telah diambil digoreskan pada media miring NA. Langkah ketiga, dapat diinkubasikan selama 24

jam pada suhu 37°C. Selanjutnya bakteri disuspensikan dengan mengambil beberapa ose isolat bakteri dicelupkan dalam larutan garam fisiologis (NaCl 0,9%) dan disetarakan dengan standar Mc.Farland $1,5 \times 10^9$ koloni/mL. Pembuatan larutan Mc Farland dilakukan dengan mencampurkan larutan BaCl₂ 1% sebanyak 0,05 mL dan larutan H₂SO₄ 1% sebanyak 9,95 mL dan dikocok ad homogen yang setara dengan suspensi sel bakteri konsentrasi $1,5 \times 10^9$ koloni/mL. Setelah itu, diambil sebanyak 100 µL suspensi bakteri ke dalam media yang telah dibuat dan ratakan dengan cara diswab (Paliling *et al.*, 2016).

Uji Aktivitas Antibakteri. Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi sumuran. Berikan label pada sisi belakang cawan petri dan buatlah lubang sumuran sebesar 7 mm. Menuangkan seluruh sampel sebanyak 50 µL secara aseptis dengan jarak 20 mm dari pinggir cawan petri (Dewi *et al.*, 2019). Diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Zona hambat yang terbentuk disekeliling lubang sumuran terlihat warna bening kemudian diukur menggunakan jangka sorong (Dyah, 2013).

Analisis Data. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik. Jika data terdistribusi normal dan homogen, maka dilakukan uji ANOVA dan *post hoc test*, tetapi jika data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen maka digunakan uji *Kruskall Wallis* dan *Mann Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu daun sirih merah yang berumur setengah tua atau tidak terlalu muda yang dipetik dari daun ke 3-5 dari ujung tanaman (Savitri *et al.*, 2020). Pemetikan daun sirih merah ini dilakukan pada sore hari jam 15.00 WIB. Karena pada sore hari adalah waktu terbaik dalam menjaga mutu kimia dari daun sirih merah dibandingkan dengan pagi dan siang hari (Hamsa *et al.*, 2020). Umur dari daun sirih merah yang dipetik adalah lebih dari 1 bulan, karena daun sudah tebal, tidak layu, beraroma kuat, serta memiliki kandungan kimia lebih maksimal dibanding daun yang masih muda (Erlina, 2018).

Gambar 1. Tanaman Sirih Merah



Tabel 1. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah

Bahan	Berat awal sampel (g)	Berat sampel kering (g)	Berat Ekstrak (g)	Rendemen (%)
Daun sirih merah	2500	250	38	15,2

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah

Uji	Pereaksi	Teori	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl (p)	Warna merah	Warna merah	+
Terpenoid	Khloroform + H ₂ SO ₄	Warna coklat kemerahan	Warna coklat kemerahan	+
Alkaloid	+ HCl 2 N + Aquades, panaskan + reagen wagner	Endapan coklat	Endapan coklat	+
Saponin	Air panas dikocok + HCl 2 N	Adanya buih dan tidak hilang setelah ditambahkan 1 tetes HCl 2 N	Adanya buih	+
Tanin	+ 2-3 tetes Pereaksi FeCl ₃ 1 %	Warna hitam kehijauan	Warna hitam kehijauan	+

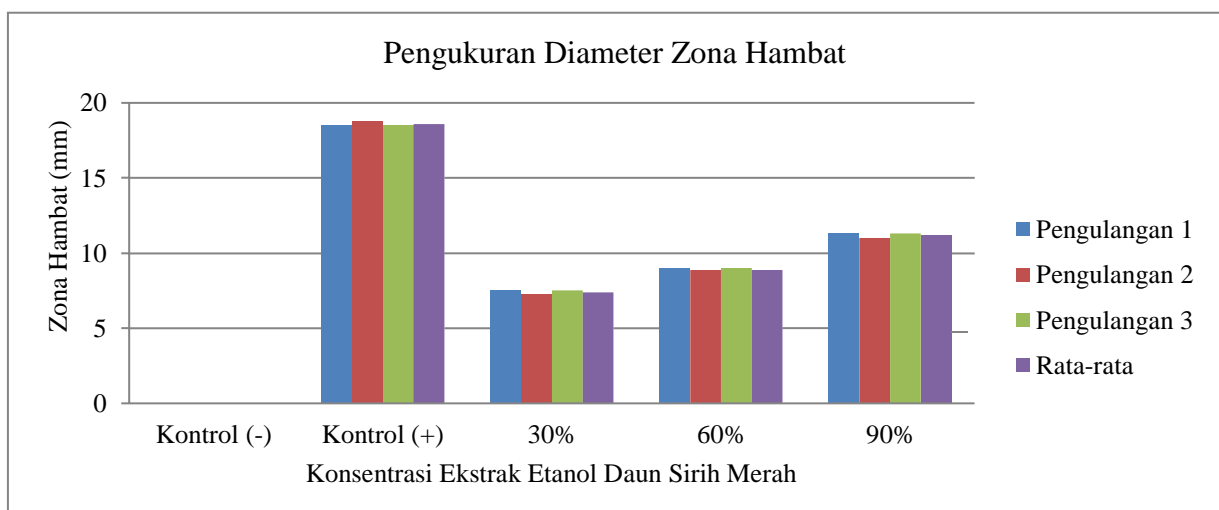
Keterangan : (+) : Mengandung senyawa

(-) : Tidak mengandung senyawa

Kultur bakteri dilakukan dengan bantuan media NA karena media ini mampu menyuburkan pertumbuhan dari mikroorganisme (Patabnag, 2016).

Kandungan dari media *nutrient agar* yaitu *yeast extract*, pepton, NaCl, dan agar (Safira *et al.*, 2014). Tujuan dari peremajaan kultur bakteri ini agar bakteri dapat beregenerasi atau memperbaharui sel bakteri, menjaga kebutuhan nutrisi, dan menghindari perubahan karakteristik dari kultur murni yang ditanam. Selain itu, agar bakteri mampu memulai metabolisme kembali setelah dilakukan penyiapan (Syafriana & Rusyita, 2017). Uji aktivitas antibakteri dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak etanol daun sirih merah memiliki aktivitas terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. Metode yang digunakan pada uji antibakteri ini yaitu metode difusi sumuran dengan 3 kali replikasi. Pemilihan metode difusi sumuran karena kemudahannya dalam mengukur zona hambat yang terbentuk, sebab isolat beraktivitas sampai ke bagian bawah media agar. Selain itu, hasil zona bening yang terbentuk akan tampak lebih jelas (Pratiwi, 2019). Berikut diagram hasil pengukuran diameter zona hambat yang terbentuk:

Diagram 1. Pengukuran Diameter Zona Hambat



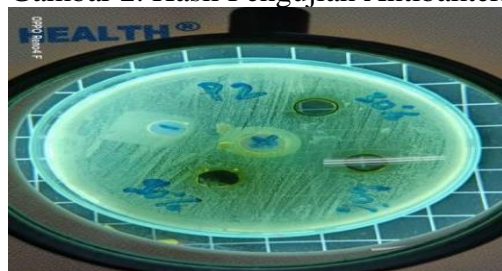
Dari diagram di atas diketahui bahwa kontrol negatif memiliki diameter zona hambat rata-rata 0,00 mm artinya tidak memiliki aktivitas terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*, hal ini terjadi karena kontrol negatif yang berupa DMSO merupakan pelarut yang bersifat inert sehingga tidak memberikan pengaruh terhadap aktivitas antibakteri. Dalam pengujian ini kontrol positif berupa klindamisin yang memiliki daya hambat paling besar dibanding konsentrasi sampel yang digunakan diketahui memiliki aktivitas antibakteri yang cukup kuat karena diameter zona hambat yang terbentuk memiliki rata-rata 18,60 mm dan berada pada rentang 10-20 mm. Hal tersebut terjadi dikarenakan klindamisin adalah senyawa murni yang mempunyai spektrum luas dan efektif dalam menghambat bakteri, baik gram positif maupun negatif.

Mekanisme kerja klindamisin melalui ikatan reversibel dengan subunit ribosomal 50s yang mampu mencegah ikatan peptida sehingga sintesis protein bakteri juga akan terhambat, sedangkan untuk sifat bakteriostatik ataupun bakterisidalnya tergantung dari konsentrasi obat yang digunakan. Pada konsentrasi 90%, di mana respon hambat juga cukup kuat yaitu memiliki rata-rata diameter zona hambat 11,20 mm karena masih berada pada rentang diameter 10-20 mm. Tetapi, berbeda dengan konsentrasi 30% dan 60% memiliki respon hambat sedang karena diameter zona hambat yang terbentuk berada pada rentang 5-10 mm dengan nilai rata-rata diameter zona hambat 7,40 mm dan 8,90 mm.

Adanya aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* kemungkinan disebabkan ekstrak etanol daun sirih merah mengandung senyawa yang berperan penting, seperti flavonoid, terpenoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Flavonoid berperan sebagai antibakteri dengan mekanisme mengganggu fungsi dari metabolisme melalui denaturasi dinding sel dan protein bakteri. Terpenoid memiliki aktivitas antibakteri diduga adanya gangguan membran bakteri oleh senyawa lipofilik (Dewi *et al.*, 2019). Alkaloid memiliki mekanisme dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan sel bakteri, yang membuat lapisan dinding sel bakteri tidak dapat terbentuk secara sempurna hingga menyebabkan kematian sel bakteri (Syafriana & Rusyita, 2017). Senyawa saponin memiliki mekanisme sebagai antibakteri dengan cara mengganggu tegangan permukaan dinding sel yang membuat zat antibakteri mudah menembus ke dalam sel bakteri dan mengganggu metabolisme yang mengakibatkan kematian sel bakteri (Dewi *et al.*, 2019). Efek antibakteri yang dimiliki tanin yaitu melalui reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan merusak atau menginaktivasi fungsi materi genetik dari bakteri (Syafriana & Rusyita, 2017).

Di duga senyawa yang cukup berperan penting dalam menghambat bakteri *Propionibacterium acnes* adalah flavonoid dan tanin. Karena senyawa ini memiliki mekanisme yang hampir sama dengan klindamisin yaitu menghambat pembentukan protein sel bakteri. Menurut Puspita *et al* (2018) faktor lain yang dapat membuat aktivitas antibakteri berbeda pada setiap konsentrasi yaitu, pertama konsentrasi ekstrak, Kedua jumlah dari mikroba, Ketiga adanya perbedaan kecepatan ekstrak berdifusi ke dalam media agar. Dan keempat kondisi inkubasi (Puspita *et al.*, 2018).

Gambar 2. Hasil Pengujian Antibakteri



Hasil data diameter zona hambat yang terbentuk, dianalisis secara statistik menggunakan software SPSS versi 25. Hasil analisis Mann-Whitney diperoleh seluruh kelompok mempunyai nilai signifikan $p < 0,05$ yang membuktikan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna di antara kelompok-kelompok percobaan.

KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol dari daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Priopionibacterium acnes*.
2. Konsentrasi ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) yang memiliki aktivitas daya hambat paling besar terhadap bakteri *Priopionibacterium acnes* adalah konsentrasi 90% yaitu sebesar 11,20 mm dengan kategori cukup kuat.

SARAN

1. Peneliti merekomendasikan untuk meneliti ekstraksi model lain agar diperoleh ekstrak yang lebih murni dan banyak.
2. Peneliti menyarankan untuk dilakukan uji efektivitas ekstrak terhadap patogen lain.
3. Peneliti merekomendasikan agar dilakukan pengujian antibakteri terhadap ekstrak menggunakan model lain selain yang telah dilakukan.

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Mujtahid Bin Abd Kadir, M.Farm., Apt., sebagai ketua program studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Kadiri
2. Prayoga F. Yuniarto, M.Farm., sebagai dosen pembimbing I
3. Lisa Savitri, S.Si., M.Imun., sebagai dosen pembimbing II
4. Seluruh dosen yang telah mengajar program studi S-1 Farmasi yang ikut memberikan dukungan
5. Terspesial kedua orang tua yang sudah mendukung
6. Teman-teman mahasiswa program studi S-1 Farmasi Universitas Kadiri angkatan 2017
7. Seluruh pihak yang telah mendukung, membantu, dan turut serta mendoakan penulis hingga naskah skripsi ini dapat tersusun.

DAFTAR PUSTAKA

Bustanussalam, B. 2016. Pemanfaatan Obat Tradisional (Herbal) Sebagai Obat Alternatif. *Biotreds*. 7(1):20-25.

Dewi, R., Febriani, A., & Wenas, D. M. (2019). Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Metanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium acnes* dan Khamir *Malassezia furfur*. *Sainstech Farma*, 12(1), 32-38.

Dyah, A. (2013). Uji Efektivitas Sabun Cair dari Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.)

Terhadap *Staphylococcus aureus* [Skripsi]. Makassar (ID): Universitas Indonesia Timur.

Erlina, F. (2018). Formulasi Hard Candy Lozenges Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocotum* Ruiz Dan Pav.) Dengan Pemanis Sukrosa Dan Sirup Glukosa: Evaluasi Sifat Fisik Dan Tanggap Rasa [Dissertation]. Semarang (ID): Universitas Wahid Hasyim Semarang.

Hamsa, A., Aulawi, T., & Solfan, B. (2020). Perbedaan Waktu Pemanenan Terhadap Mutu Kimia Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav). *Jurnal Pertanian Indonesia*, 1(2), 33-42.

Hidayah, Ninin. (2016). Uji aktivitas ekstrak metanol klica anak dara (*Croton oblongus burn F.*) terhadap bakteri penyebab jerawat [Desertassi]. Makassar (ID): Universitas Islam Negeri Alauddin.

Juliantoni, Y., Subaidah, W. A., & Wirasisya, D. G. (2020). Formulasi Pasta Gigi Ekstrak Etanolik Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*). *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 7(2), 70-73.

Latifah, S., & Kurniawaty, E. (2015). Stres dengan Akne Vulgaris. *Jurnal Majority*, 4(9), 129-134.

Lestari, R. T., Gifanda, L. Z., Kurniasari, E. L., Harwiningrum, R. P., Kelana, A. P. I., Fauziyah, K., & Priyandani, Y. (2020). Perilaku Mahasiswa terkait Cara Mengatasi Jerawat. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 8(1), 15-19.

Madelina, W., & Sulistyaningsih, S. (2018). Resistensi Antibiotik Pada Terapi Pengobatan Jerawat. *Farmaka*, 16(2), 105-117.

Paju, N., Yamlean, P. V., & Kojong, N. (2013). Uji efektivitas salep ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*, 2(1).

Paliling, A., Posangi, J., & Anindita, P. S. (2016). Uji daya hambat ekstrak bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis*. *e-GiGi*, 4(2).

Parfati, N. & Windono T. (2016). Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Kajian Pustaka Aspek Botani, Kandungan Kimia, dan Aktivitas Farmakologi. *Media Pharmaceutica Indonesia*. 1(2):106 – 115.

Patabnag, W. A. (2016). Perbedaan jumlah pertumbuhan koloni bakteri rongga mulut sebelum dan sesudah menggunakan obat kumur yang mengandung chlorheksidine. *Pharmacon*, 5(1).

Portillo, M. E., Corvec, S., Borens, O., & Trampuz, A. (2013). *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *BioMed research international*, 2013.

Pratiwi, M. N. (2019). Aktivitas antibakteri fraksi buah jambu wer (*Prunus persica* (L.) Batsch) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* [Desertassi]. Malang (ID):

Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.

Purwaningsih, N. S., & Apriandini, W. (2020). Uji Efektivitas Antibakteri dari Ekstrak Daun Kipait (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*. *Edu Masda Journal*, 4(1), 81-87.

Puspita, P. J., Safithri, M., & Sugiharti, N. P. (2018). Antibacterial Activities of Sirih Merah (*Piper crocatum*) Leaf Extracts. *Current Biochemistry*, 5(3), 1- 10.

Puspitasari, A. D., & Proyogo, L. S. (2017). Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan sokletasi terhadap kadar fenolik total ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*). *Cendekia Eksakta*, 2(1).

Safira, U. M., Pasaribu, F. H., & Bintang, M. (2014). Isolasi Bakteri endofit dari tanaman sirih hijau (*Piper betle* L.) dan potensinya sebagai penghasil senyawa antibakteri. *Current biochemistry*, 1(1), 51-57.

Savitri, L., Maslikah, S. I., & Susilowati. (2020). Effect of Red Betel Leaf Extract (*Piper crocatum*) Against Interleukin-1 Beta (IL-1 β) Levels and Thickness of Feet Oedema in *Mus musculus* (swiss strain) Rheumatoid Arthritis Model, AIP Publishing LLC, 2231 (1).

Suryana, S., Yen Yen Ade Nuraeni, dan Tina Rostinawati. (2017). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dari Lima Tanaman terhadap Bakteri *Staphylococcus epididimis* dengan Metode Mikrodilusi M7- A6CLSI. *IJPST*, 4(1), 1-9.

Syafriana, V., & Rusyita, R. (2017). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Pertumbuhan *Propionibacterium acnes*. *Sainstech Farma*, 10(2), 9-11.

Wijayati, N., Astutiningsih, C., & Mulyati, S. (2014). Transformasi Pinena dengan Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25923. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 6(1), 24-28.

Zahrah, H., Mustika, A., & Debora, K. (2018). Aktivitas Antibakteri Dan Perubahan Morfologi Dari *Propionibacterium acnes* Setelah Pemberian Ekstrak *Curcuma xanthorrhiza*. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 20(3), 160- 169.