

Tinjauan Literatur: Mekanisme Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.)Diding Pradita^{1*}, Indah Pertiwi²⁾, Yulia Safitri Limbong³⁾^{1,2}Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Institut Kesehatan Helvetia, Medan³Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Institut Kesehatan Helvetia*didingpradita@helvetia.ac.id; naspiliindah@gmail.com; yulialimbong89@gmail.com

Received: 14 April 2025; Revised: 22 April 2025; Accepted: 30 April 2025

DOI: <https://doi.org/10.52622/jisk.v6i1.04>**Abstrak**

Latar Belakang: Infeksi bakteri patogen masih menjadi salah satu tantangan utama dalam dunia kesehatan, apalagi dengan meningkatnya kasus resistensi antibiotik yang membuat pengobatan infeksi semakin sulit. Kondisi ini mendorong para peneliti untuk mencari alternatif lain yang lebih aman, mudah diakses, dan tetap efektif. Salah satu sumber yang kini banyak dilirik adalah tanaman obat, termasuk kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.), yang secara tradisional dikenal memiliki banyak manfaat kesehatan. **Tujuan:** Artikel ini bertujuan untuk meninjau berbagai literatur terkait potensi antibakteri dari ekstrak kulit jeruk purut, termasuk senyawa aktif yang dikandungnya, cara kerjanya terhadap bakteri, serta faktor-faktor yang memengaruhi efektivitasnya. **Metode:** Proses tinjauan dilakukan dengan mengumpulkan berbagai publikasi ilmiah yang diterbitkan dalam kurun waktu 2010 hingga 2024, menggunakan database seperti *Google Scholar*, *PubMed*, dan *ScienceDirect*. Literatur dipilih berdasarkan relevansi dengan topik, kualitas publikasi, serta ketersediaan informasi terkait senyawa aktif, aktivitas antibakteri, dan mekanisme kerjanya. Fokus pencarian difokuskan pada kata kunci seperti *Citrus hystrix*, *antibacterial mechanism*, *phytochemicals*, dan *natural antimicrobial agents*. **Hasil:** Berbagai sumber yang ditinjau, ditemukan bahwa kulit jeruk purut kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid (naringin, hesperidin, narirutin), minyak atsiri (limonene, citronellal, dan β -pinene), tanin, dan saponin. Senyawa-senyawa ini menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap berbagai jenis bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Cara kerjanya antara lain dengan merusak dinding dan membran sel bakteri, mengganggu sintesis protein dan DNA, serta menghambat kerja enzim yang penting bagi kelangsungan hidup sel bakteri. Aktivitas antibakteri ini juga sangat dipengaruhi oleh metode ekstraksi, jenis pelarut, dan konsentrasi ekstrak yang digunakan. **Kesimpulan:** Tinjauan ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut punya potensi besar untuk dikembangkan sebagai agen antibakteri alami. Selain relatif aman dan mudah diperoleh, ekstrak ini juga menunjukkan mekanisme kerja yang beragam sehingga berpeluang untuk melawan bakteri yang sudah kebal terhadap antibiotik tertentu. Namun, diperlukan penelitian lanjutan yang lebih mendalam, terutama untuk memastikan konsistensi senyawa aktifnya, uji keamanan, dan efektivitasnya dalam skala klinis. Dengan pendekatan ilmiah yang tepat, kulit jeruk purut bisa menjadi salah satu solusi alami untuk menghadapi krisis resistensi antibiotik yang sedang kita hadapi saat ini.

Kata Kunci: *Citrus hystrix*, senyawa bioaktif, aktivitas antibakteri, resistensi antibiotik, tinjauan literatur

PENDAHULUAN

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen masih menjadi salah satu tantangan paling serius dalam bidang kesehatan global. Berbagai jenis bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella typhimurium* diketahui berperan sebagai penyebab utama penyakit infeksi, baik yang bersifat ringan maupun berat [1]. Infeksi ini dapat menyerang berbagai sistem organ, mulai dari kulit, saluran pernapasan, saluran pencernaan, hingga sistem urinaria. Meskipun pengobatan antibiotik telah merevolusi dunia medis dan berhasil menekan angka kematian akibat infeksi bakteri dalam beberapa

dekade terakhir, keberhasilan tersebut kini menghadapi ancaman besar akibat meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik [2].

Resistensi antimikroba telah menjadi isu kesehatan yang kompleks dan mendesak. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mencatat bahwa resistensi antibiotik menyebabkan lebih dari 700.000 kematian setiap tahun, dan angka ini diperkirakan akan terus meningkat jika tidak segera ditangani dengan serius [3]. Penyebab utama dari resistensi ini adalah penggunaan antibiotik secara berlebihan dan tidak bijak—baik dalam praktik klinis maupun di sektor pertanian dan peternakan [4]. Selain itu, kurangnya penemuan antibiotik baru dan lambatnya pengembangan obat antimikroba turut memperparah situasi. Oleh karena itu, dibutuhkan pendekatan alternatif untuk mengatasi infeksi bakteri, salah satunya adalah dengan memanfaatkan sumber daya alam yang kaya akan senyawa bioaktif.

Tanaman obat telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di berbagai belahan dunia, dan kini mulai mendapatkan perhatian lebih dalam penelitian modern karena potensi farmakologisnya. Salah satu tanaman yang menarik untuk dikaji lebih lanjut adalah jeruk purut (*Citrus hystrix DC.*). Tanaman ini merupakan anggota dari famili Rutaceae yang tumbuh subur di kawasan Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Bagian yang paling sering dimanfaatkan adalah daun dan kulit buahnya, baik sebagai bahan masakan maupun sebagai ramuan pengobatan tradisional. Di balik aromanya yang khas dan segar, kulit jeruk purut ternyata mengandung berbagai senyawa aktif yang memiliki potensi sebagai agen antibakteri alami [5], [6].

Kulit jeruk purut diketahui mengandung senyawa-senyawa penting seperti flavonoid (misalnya naringin, narirutin, dan hesperidin), minyak atsiri (terutama limonene, citronellal, dan β -pinene), tanin, serta saponin [7], [8]. Senyawa-senyawa ini tidak hanya berperan sebagai antioksidan tetapi juga menunjukkan aktivitas antimikroba yang cukup signifikan. Beberapa studi menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut mampu menghambat pertumbuhan berbagai jenis bakteri, baik yang bersifat Gram-positif maupun Gram-negatif [9]–[12]. Aktivitas antibakterinya telah dibuktikan melalui berbagai studi *in vitro* terhadap mikroorganisme seperti *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, hingga *Propionibacterium acnes* [13]–[15]. Aktivitas antibakteri ini semakin menarik perhatian karena berasal dari bahan yang relatif aman, mudah diperoleh, dan memiliki risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan antibiotik sintesis.

Selain aktivitas empiris yang telah ditunjukkan dalam uji laboratorium, penting untuk memahami bagaimana ekstrak kulit jeruk purut bekerja pada tingkat molekuler terhadap bakteri patogen. Mekanisme kerja antibakteri dari senyawa-senyawa bioaktif ini diduga melibatkan beberapa jalur aksi, seperti merusak struktur dan permeabilitas membran sel bakteri, menghambat sintesis protein dan DNA, serta mengganggu aktivitas enzim yang penting dalam metabolisme sel bakteri [16]–[18]. Kerja multipel ini membuat ekstrak kulit jeruk purut berpotensi lebih efektif dalam mengatasi bakteri yang telah resisten terhadap antibiotik konvensional.

Di sisi lain, efektivitas dari ekstrak ini juga sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain metode ekstraksi yang digunakan, jenis pelarut, konsentrasi senyawa aktif, serta jenis dan karakteristik bakteri target [19], [20]. Misalnya, beberapa studi melaporkan bahwa penggunaan pelarut etanol dalam ekstraksi dapat menghasilkan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan pelarut air [21]. Di sisi lain, metode modern seperti ultrasound-assisted extraction (UAE) mampu meningkatkan hasil dan efisiensi senyawa aktif [22]. Selain itu, jenis bakteri yang diuji juga memengaruhi hasil karena bakteri Gram-negatif umumnya memiliki dinding sel yang lebih kompleks dan lebih sulit ditembus oleh senyawa antibakteri.

Pemahaman yang lebih dalam tentang faktor-faktor ini akan sangat membantu dalam upaya standarisasi dan pengembangan formulasi yang efektif dan aman. Saat ini, salah satu tantangan utama dalam pemanfaatan tanaman obat adalah variasi kandungan senyawa aktif yang tinggi antar sampel [23], [24]. Selain hasil laboratorium, beberapa studi juga mengeksplorasi aplikasi ekstrak dalam bentuk sediaan topikal seperti krim, gel, dan salep [10], [25]. Bahkan, ekstrak ini telah diuji sebagai antiseptik untuk alat makan dan produk kebersihan dengan hasil yang cukup menjanjikan [26]. Hal ini menunjukkan bahwa pengembangan produk kesehatan berbasis jeruk purut sangat potensial, baik dari aspek efektivitas maupun keberlanjutan sumber daya. Oleh karena itu, standarisasi bahan baku dan proses ekstraksi menjadi langkah penting agar manfaat ekstrak dapat dioptimalkan dalam produk yang konsisten secara kualitas.

Dalam konteks aplikasi, ekstrak kulit jeruk purut memiliki potensi luas dalam pengembangan produk-produk kesehatan. Beberapa studi telah menguji efektivitasnya dalam bentuk sediaan topikal

seperti krim dan salep untuk mengatasi infeksi kulit [27], dan hasilnya cukup menjanjikan. Selain itu, ekstrak ini juga dapat diujicobakan penggunaannya dalam produk kesehatan mulut seperti pasta gigi dan obat kumur [28], mengingat kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan bakteri penyebab karies dan infeksi gusi. Pendekatan berbasis bahan alami ini tidak hanya menawarkan solusi untuk resistensi antibiotik tetapi juga berkontribusi dalam upaya promosi gaya hidup yang lebih sehat dan berkelanjutan.

Namun demikian, potensi besar ini perlu dibarengi dengan riset lanjutan yang lebih mendalam dan komprehensif. Beberapa aspek penting yang masih perlu dikaji antara lain adalah identifikasi senyawa aktif utama [29], mekanisme kerja spesifik di tingkat selular dan molekuler serta evaluasi toksisitas dan uji klinis pada manusia. Hanya dengan dasar ilmiah yang kuat pemanfaatan ekstrak kulit jeruk purut dapat diterima secara luas dalam dunia medis maupun industri farmasi [30].

Berdasarkan latar belakang tersebut, artikel ini bertujuan untuk meninjau literatur yang membahas potensi antibakteri dari ekstrak kulit jeruk purut secara komprehensif. Fokus pembahasan akan mencakup identifikasi senyawa bioaktif utama, aktivitas antibakteri terhadap berbagai mikroorganisme patogen, mekanisme kerja yang terlibat serta faktor-faktor yang memengaruhi efektivitasnya. Selain itu akan dibahas pula potensi aplikasi ekstrak ini dalam dunia kesehatan serta tantangan yang harus dihadapi dalam pengembangannya.

Melalui tinjauan ini penulis ingin menjawab beberapa pertanyaan kunci: Apa saja senyawa dalam kulit jeruk purut yang berperan penting dalam aktivitas antibakterinya? Bagaimana cara kerja ekstrak tersebut dalam menghambat atau membunuh bakteri? Apa saja faktor yang memengaruhi efektivitasnya? Dan apakah ekstrak kulit jeruk purut layak dikembangkan sebagai agen antibakteri alternatif dalam menghadapi krisis resistensi antibiotik saat ini? Diharapkan artikel ini dapat memberikan landasan ilmiah yang kuat untuk penelitian lanjutan serta mendorong pemanfaatan kulit jeruk purut sebagai solusi alami yang relevan dalam dunia kesehatan modern.

METODE PENELITIAN

Artikel ini disusun menggunakan pendekatan *narrative literature review*, yang artinya penulis mengumpulkan, membaca, dan menganalisis berbagai hasil penelitian sebelumnya untuk mendapatkan gambaran yang utuh tentang bagaimana ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) bisa bekerja sebagai antibakteri. Pendekatan ini dipilih karena cukup fleksibel dan memungkinkan penulis untuk menggali informasi dari berbagai sumber, baik yang membahas kandungan senyawa aktifnya, jenis bakteri target, hingga mekanisme kerjanya.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis dari bulan Januari sampai Maret 2025 melalui beberapa database ilmiah yang umum digunakan, seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*, *SpringerLink*, dan *ResearchGate*. Kata kunci yang digunakan cukup beragam—baik dalam bahasa Indonesia maupun Inggris—seperti “*Citrus hystrix*”, “*kaffir lime peel extract*”, “*antibacterial mechanism*”, “*bioactive compounds in Citrus hystrix*”, “senyawa antibakteri kulit jeruk purut”, dan “mekanisme antibakteri jeruk purut”. Untuk memperluas jangkauan pencarian, digunakan juga kombinasi kata kunci dengan operator Boolean seperti *AND* dan *OR*.

Agar hasil tinjauan tetap fokus, penulis menetapkan beberapa kriteria inklusi, yaitu: artikel harus membahas ekstrak kulit jeruk purut, menjelaskan aktivitas atau mekanisme antibakterinya, bisa berupa penelitian laboratorium (*in vitro* atau *in vivo*), ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris, dipublikasikan dalam kurun waktu 2010–2024, dan tersedia dalam bentuk *full-text*. Sementara itu, artikel yang tidak membahas bagian kulit buah, hanya fokus pada bagian lain seperti daun atau akar, tidak menjelaskan uji antibakteri, atau berasal dari sumber non-ilmiah seperti blog dan berita, tidak dimasukkan dalam pembahasan.

Hasil pencarian awal, terkumpul sekitar 123 artikel yang tampak relevan. Setelah disaring berdasarkan kriteria di atas dan ditelaah isinya satu per satu, akhirnya terpilih 34 artikel yang dinilai paling relevan dan mendukung pembahasan. Selanjutnya, artikel-artikel ini dianalisis secara tematik—penulis mencari pola dan benang merah dari temuan yang ada, seperti senyawa aktif apa saja yang paling berperan (misalnya flavonoid, limonene, citronellal), jenis bakteri apa yang paling sensitif terhadap ekstraknya, serta bagaimana sebenarnya mekanisme kerja antibakteri tersebut—apakah merusak membran sel bakteri, menghambat enzim, atau mekanisme lain. Semua informasi ini kemudian disusun secara sistematis agar pembaca bisa mendapatkan gambaran yang jelas dan menyeluruh tentang potensi antibakteri dari kulit jeruk purut

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

| Kriteria Inklusi | Kriteria Eksklusi |
|---|--|
| Artikel membahas kulit jeruk purut (<i>Citrus hystrix</i>) | Hanya membahas bagian lain seperti daun, akar, atau biji |
| Menjelaskan aktivitas atau mekanisme antibakteri | Tidak menjelaskan aktivitas antibakteri |
| Studi <i>in vitro</i> maupun <i>in vivo</i> | Tidak berbasis uji ilmiah (misal: blog, opini, berita) |
| Tersedia dalam <i>full-text</i> | Artikel tidak tersedia secara lengkap |
| Ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris | Ditulis dalam bahasa lain tanpa terjemahan |
| Dipublikasikan antara 2010–2024 | Diterbitkan sebelum 2010 |

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Kandungan Bioaktif dalam Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.)

Kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) merupakan bagian tanaman yang kaya akan senyawa bioaktif dengan potensi farmakologis, khususnya sebagai agen antibakteri alami. Senyawa-senyawa ini tidak hanya memberikan manfaat kesehatan, tetapi juga menjanjikan dalam pengembangan produk terapeutik berbasis herbal. Komponen utama yang sering dilaporkan mencakup flavonoid seperti naringin dan hesperidin, minyak atsiri yang mengandung limonene, citronellal, dan β -pinene, serta senyawa polar seperti saponin dan tanin [5], [6]. Uraian ringkas mengenai masing-masing senyawa dan mekanisme kerjanya sebagai berikut:

1.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenol yang melimpah dalam kulit jeruk purut, seperti naringin, narirutin, dan hesperidin. Senyawa ini dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan berperan dalam melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas [24]. Dalam konteks antibakteri, flavonoid bekerja dengan cara mengganggu integritas membran sel bakteri serta menghambat sintesis protein dan asam nukleat [31]. Flavonoid memiliki kemampuan merusak membran sel dan mengganggu sintesis protein bakteri [19]. Penelitian oleh Mega (2024) menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut pada konsentrasi tertentu mampu menghasilkan zona hambat yang signifikan terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*, menunjukkan efektivitas antimikroba yang baik [32].

1.2 Saponin

Saponin adalah senyawa glikosida yang juga memiliki aktivitas antibakteri yang cukup kuat. Mekanisme kerjanya melibatkan interaksi dengan lipid pada membran sel bakteri, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas dan kebocoran isi sel, berujung pada kematian sel bakteri [33]. Saponin meningkatkan permeabilitas membran hingga terjadi lisis sel bakteri [22]. Selain aktivitas antibakterinya, saponin juga berkontribusi terhadap pengendalian metabolisme lipid dalam tubuh, antara lain dengan menghambat absorpsi lemak di saluran cerna [34].

1.3 Tanin

Tanin adalah senyawa polifenol yang berperan sebagai agen astringen dan antibakteri. Tanin mampu berikatan dengan protein, termasuk protein membran bakteri, membentuk kompleks yang tidak larut, sehingga menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri [35]. Selain itu, tanin juga dilaporkan memiliki efek tambahan dalam menurunkan kadar kolesterol dan absorpsi lemak, mendukung potensinya sebagai bahan aktif multifungsi [36].

1.4 Minyak Atsiri

Kulit jeruk purut menghasilkan minyak atsiri yang mengandung berbagai senyawa aktif, seperti limonene, β -pinene, dan sabinene. Komponen-komponen ini telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba terhadap berbagai bakteri patogen. Minyak atsiri bekerja dengan merusak dinding sel dan membran sitoplasma bakteri, serta menghambat proses metabolisme penting yang dibutuhkan untuk kelangsungan hidup bakteri [25]. Minyak atsiri dari kulit jeruk purut dilaporkan bekerja dengan mekanisme yang melibatkan kerusakan struktural dinding sel, serta penghambatan metabolisme seluler

penting seperti produksi energi dan replikasi DNA [7], [10]. Potensi ini menjadikan minyak atsiri dari jeruk purut sebagai kandidat yang menarik untuk dikembangkan dalam produk topikal dan sanitasi.

1.5 Limonin dan Furanokumarin

Limonin merupakan senyawa triterpenoid yang memiliki sifat antioksidan dan antimikroba. Bersama furanokumarin, senyawa ini memperkuat aktivitas antibakteri ekstrak kulit jeruk purut. Limonin bekerja dengan cara menghambat enzim-enzim metabolik yang penting bagi bakteri, sehingga menghambat proses pertumbuhan dan reproduksinya [37]. Meskipun masih memerlukan kajian lanjutan, furanokumarin juga diketahui berperan dalam aktivitas antimikroba dan berpotensi dikembangkan lebih lanjut untuk aplikasi klinis.

2. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.)

Ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) telah menjadi subjek penelitian yang cukup luas karena kandungan senyawa bioaktifnya yang menunjukkan potensi sebagai agen antibakteri. Sejumlah studi telah mengevaluasi efektivitas ekstrak ini terhadap berbagai jenis bakteri patogen, serta metode uji dan formulasi sediaan yang dapat meningkatkan efektivitasnya. Bagian ini membahas lebih lanjut mengenai senyawa aktif, mekanisme kerjanya, hasil uji antibakteri, dan penerapannya dalam bentuk sediaan topikal.

2.1 Senyawa Bioaktif dan Mekanisme Kerja

Efek antibakteri dari kulit jeruk purut sebagian besar dikaitkan dengan kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan minyak atsiri. Flavonoid bekerja dengan cara merusak struktur membran sel bakteri dan menghambat proses sintesis protein, yang esensial bagi kelangsungan hidup mikroorganisme [38]. Saponin berinteraksi dengan lipid pada membran sel, menyebabkan peningkatan permeabilitas dan kebocoran isi sel, yang pada akhirnya mengganggu keseimbangan osmotik bakteri (Putri et al., 2020). Sementara itu, minyak atsiri seperti limonene dan β -pinene bekerja secara sinergis merusak dinding sel dan mengganggu metabolisme bakteri Fadilah (2019). Kombinasi kerja dari senyawa-senyawa ini memberikan efek antimikroba yang luas terhadap bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif [15].

2.2 Pengujian Aktivitas Antibakteri

Berbagai studi telah membuktikan efektivitas ekstrak kulit jeruk purut terhadap berbagai jenis bakteri patogen, baik Gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, dan *Propionibacterium acnes*, maupun Gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* [9], [14], [39], [40]. Aktivitas antibakteri ini tidak hanya terbatas pada ekstrak etanolik, tetapi juga ditemukan dalam minyak atsiri dan kombinasi ekstrak kulit-daun jeruk purut [25], [41].

Untuk menilai efektivitas antibakteri dari ekstrak kulit jeruk purut, metode yang paling umum digunakan adalah difusi cakram. Penelitian oleh Fadilah (2019) menunjukkan bahwa ekstrak dengan konsentrasi 16% mampu menghasilkan zona hambat sebesar 11,93 mm terhadap *Staphylococcus aureus*, dikategorikan sebagai aktivitas antibakteri yang kuat [15]. Pada konsentrasi lebih rendah, yaitu 12% dan 8%, zona hambat yang tercatat adalah masing-masing 10,3 mm dan 9,06 mm, menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri tetap terjaga meskipun dengan penurunan konsentrasi.

Penelitian lain oleh Pratama (2024) juga menguatkan temuan ini dengan menunjukkan bahwa ekstrak etanolik kulit jeruk purut efektif terhadap *Lactobacillus acidophilus*. Pada konsentrasi 50%, zona hambat tercatat sebesar 9,6 mm, sedangkan konsentrasi 30% tetap menunjukkan efek antibakteri yang signifikan [40]. Hasil-hasil ini memperlihatkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut memiliki spektrum aktivitas yang cukup luas terhadap berbagai jenis bakteri.

2.3 Formulasi Sediaan Krim

Penelitian oleh Fadilah (2024) menunjukkan zona hambat signifikan terhadap *S. aureus* dengan konsentrasi ekstrak etanol 16% [15], sementara Jessica et al. (2022) dan Choirunnisa et al. (2022) mendukung data tersebut dengan pengujian terhadap berbagai formulasi gel dan salep berbasis ekstrak kulit jeruk purut. Pengembangan sediaan topikal seperti krim merupakan salah satu strategi untuk memaksimalkan efektivitas ekstrak kulit jeruk purut [10], [11]. Selain lebih praktis dalam penggunaan, formulasi krim juga dapat memperpanjang waktu kontak antara bahan aktif dan kulit yang terinfeksi.

Elmitra et al. (2021) menguji efektivitas krim dengan variasi konsentrasi 14%, 16%, dan 18%. Hasil menunjukkan bahwa sediaan krim dengan konsentrasi 18% memberikan zona hambat terbesar terhadap *Staphylococcus aureus*, yakni sebesar 15,64 mm. Temuan ini memperkuat potensi ekstrak kulit jeruk purut untuk dikembangkan sebagai bahan aktif dalam produk antibakteri topical [9].

Tabel 2. Perbandingan Zona Hambat Ekstrak Kulit Jeruk Purut terhadap Berbagai Bakteri

| Jenis Bakteri | Pelarut | Konsentra si Ekstrak (%) | Metode Uji | Zona Hambat (mm) | Kategori Aktivitas | Referensi |
|----------------------------------|------------|--------------------------------|---------------|------------------------|-----------------------|-----------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 8% | DC | 9,06 | Sedang | [15] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 12% | DC | 10,3 | Sedang | [15] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 16% | DC | 11,93 | Kuat | [15] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 18% | DC | 15,64 | Sangat kuat | [15] |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | Etanol | 30% | DC | 7,4 | Lemah | [40] |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | Etanol | 50% | DC | 9,6 | Sedang | [40] |
| <i>Escherichia coli</i> | Etanol | 100% | DC | 10,67 | Kuat | [42] |
| <i>Escherichia coli</i> | Etanol | 75% | DC | 9 | Sedang | [42] |
| <i>Escherichia coli</i> | Etanol | 50% | DC | 7 | Sedang | [42] |
| <i>Escherichia coli</i> | Etanol | 25% | DC | - | Tidak ada | [42] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Air | 40% | DC | 14 | Kuat | [32] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Air | 60% | DC | 11 | Kuat | [32] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Air | 80% | DC | 15 | Kuat | [32] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Air | 100% | DC | 16 | Kuat | [32] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 100% | DC | 14 | Kuat | [42] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 75% | DC | 10,7 | Sedang | [42] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 50% | DC | 9,6 | Sedang | [42] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol | 25% | DC | - | Tidak ada | [42] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol 70% | 25mg/ml | DL | - | ada | [11] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol 70% | 25mg/ml | DL | - | KHM | [11] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol 70% | 15mg/ml | DL | - | Tidak ada | [11] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol 70% | 10mg/ml | DL | - | Tidak ada | [11] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Etanol 96% | 2,5% | DC | TD | TD | [43] |
| <i>Escherichia coli</i> | Etanol 96% | 2,5% | DC | TD | TD | [43] |

Keterangan:

- Zona hambat \geq 14 mm: Aktivitas sangat kuat

- Zona hambat 10–13 mm: Aktivitas kuat
- Zona hambat 7–9 mm: Aktivitas sedang
- Zona hambat < 7 mm: Aktivitas lemah
- KHM: Konsentrasi Hambaht Minimum
- TD: Tidak disebutkan
- DC: Difusi Cakram
- DS: Difusi Sumuran
- DL: Dilusi

3. Mekanisme Kerja Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.)

Ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) telah terbukti memiliki aktivitas antibakteri yang cukup menjanjikan terhadap berbagai bakteri patogen, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Efek ini utamanya berasal dari keberadaan senyawa bioaktif yang bekerja melalui berbagai mekanisme biologis. Mekanisme antibakteri ekstrak kulit jeruk purut dapat didekati dari beberapa aspek biologis. Pertama, efek destruktif terhadap struktur membran sel akibat interaksi senyawa lipofilik seperti limonene dan citronellal dengan lipid bilayer bakteri [7]. Kedua, aktivitas penghambatan terhadap enzim-enzim penting yang terlibat dalam sintesis DNA dan protein [6]. Ketiga, kemampuan senyawa antioksidan seperti flavonoid untuk menghambat pembentukan biofilm dan mencegah kolonisasi mikroba pada permukaan jaringan atau alat medis [17]. Pemahaman terhadap mekanisme ini penting untuk mendukung pemanfaatannya sebagai agen antimikroba alami dalam bidang kesehatan dan farmasi.

3.1 Kerusakan Membran Sel

Salah satu mekanisme utama yang berkontribusi terhadap efek antibakteri ekstrak kulit jeruk purut adalah kemampuannya merusak membran sel bakteri. Senyawa flavonoid dan saponin diketahui dapat berinteraksi dengan komponen lipid dalam membran, menyebabkan gangguan integritas struktural hingga kebocoran isi sel [44]. Flavonoid bekerja dengan mengikat lipid dan protein membran, sehingga menurunkan permeabilitas selektif dan mengganggu kestabilan sel bakteri [31]. Efek ini mengakibatkan kematian sel secara perlahan. Penelitian oleh Fadilah (2019) menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk purut mampu membentuk zona hambat yang signifikan terhadap *S. aureus*, mendukung efektivitas mekanisme ini [15].

3.2 Penghambatan Sintesis DNA

Selain merusak struktur membran, ekstrak kulit jeruk purut juga menunjukkan kemampuan dalam menghambat sintesis DNA bakteri. Kandungan minyak atsiri seperti limonene dan β -pinene berperan aktif dalam mekanisme ini. Senyawa-senyawa tersebut dapat mengganggu kerja enzim-enzim penting yang terlibat dalam replikasi asam nukleat, sehingga memperlambat atau bahkan menghentikan proses pembelahan dan pertumbuhan bakteri [45].

3.3 Gangguan terhadap Enzim Metabolik

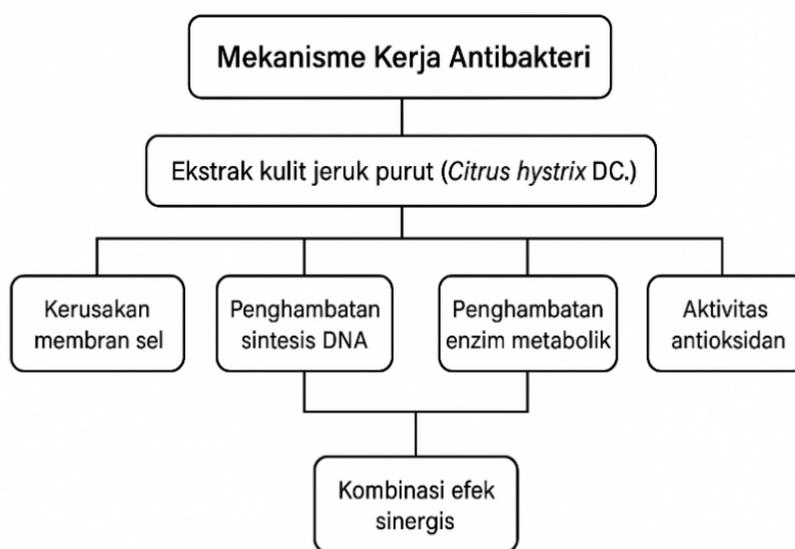
Mekanisme lain yang turut mendukung aktivitas antibakteri adalah penghambatan terhadap enzim metabolik yang esensial bagi bakteri. Saponin berperan dalam mengikat protein dan enzim, yang pada akhirnya mengganggu jalur metabolisme internal bakteri Zhang et al., (2024). Proses ini menyebabkan penurunan kemampuan bakteri untuk memproduksi energi dan menyintesis komponen struktural, yang krusial untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya [46].

3.4 Aktivitas Antioksidan Pendukung

Selain aktivitas langsung terhadap bakteri, ekstrak kulit jeruk purut juga memiliki efek protektif melalui aktivitas antioksidannya. Senyawa seperti flavonoid dan tanin membantu menetralkan radikal bebas yang dapat merusak jaringan tubuh. Efek ini bersifat tidak langsung terhadap bakteri, tetapi penting dalam menjaga kesehatan sel-sel tubuh dan mencegah kerusakan jaringan akibat infeksi [47]. Dengan demikian, ekstrak ini tidak hanya bekerja sebagai antimikroba, tetapi juga berkontribusi dalam menjaga integritas jaringan inang.

3.5 Efek Sinergis Antar Senyawa Bioaktif

Lebih lanjut, interaksi sinergis antar senyawa bioaktif yang ada dalam ekstrak kulit jeruk purut menunjukkan potensi dalam menargetkan berbagai jalur metabolik mikroba secara bersamaan. Kombinasi antara flavonoid, saponin, dan komponen minyak atsiri seperti limonene dan sabinene diduga bekerja saling melengkapi dalam menargetkan berbagai aspek vital dari sel bakteri. Sebagai contoh, kombinasi antara flavonoid dan minyak atsiri dapat meningkatkan aktivitas antibakteri secara signifikan, dibandingkan penggunaannya secara tunggal [41], [48]. Penelitian Elmitra (2021) mengindikasikan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak dalam formulasi krim berkorelasi langsung dengan peningkatan diameter zona hambat terhadap *S. aureus*, menunjukkan bahwa efek sinergis ini berperan dalam meningkatkan potensi antibakteri secara keseluruhan [9].



Gambar 1. Mekanisme Kerja Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut

4. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut (Citrus hystrix DC.)

Aktivitas antibakteri dari ekstrak kulit jeruk purut dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang secara langsung memengaruhi efektivitas senyawa bioaktif dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Faktor-faktor ini mencakup konsentrasi ekstrak, metode ekstraksi, pH lingkungan, suhu inkubasi, serta sifat fisikokimia senyawa aktif. Pemahaman terhadap masing-masing faktor sangat penting untuk mengoptimalkan potensi antibakteri dari ekstrak ini.

4.1 Konsentrasi Ekstrak

Konsentrasi ekstrak merupakan salah satu faktor kunci dalam menentukan tingkat aktivitas antibakteri. Secara umum, peningkatan konsentrasi ekstrak sejalan dengan peningkatan diameter zona hambat terhadap pertumbuhan bakteri patogen. Sebagai contoh, Ariyani et al. (2018) melaporkan bahwa ekstrak daun jeruk purut dengan konsentrasi 100% menghasilkan zona hambat sebesar 14,3 mm terhadap *Escherichia coli*, yang menunjukkan aktivitas antibakteri yang signifikan [42].

Namun demikian, penting untuk dicatat bahwa hubungan ini tidak selalu linier. Pada konsentrasi yang sangat tinggi, viskositas ekstrak dapat meningkat sehingga menghambat difusi senyawa aktif ke dalam media, yang pada akhirnya menurunkan efektivitas antibakteri [49]. Oleh karena itu, penentuan konsentrasi optimal menjadi krusial untuk mencapai efikasi maksimum.

4.2 Metode Ekstraksi

Metode dan jenis pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi turut memengaruhi komposisi senyawa aktif yang dihasilkan. Penggunaan pelarut organik seperti etanol diketahui lebih efektif dalam mengekstraksi senyawa-senyawa bioaktif seperti flavonoid dan saponin dibandingkan pelarut polar

seperti air [50]. Hal ini berimplikasi langsung pada aktivitas antibakteri, di mana ekstrak etanolik terbukti memiliki daya hambat lebih tinggi terhadap berbagai jenis bakteri [21].

4.3 pH

Nilai pH media uji juga berperan dalam stabilitas dan efektivitas senyawa antibakteri. Aktivitas optimal umumnya tercapai pada pH netral hingga sedikit asam (pH 6–7), di mana struktur senyawa bioaktif tetap stabil dan mampu berinteraksi secara optimal dengan membran sel bakteri [51]. Sebaliknya, kondisi ekstrem baik terlalu asam maupun basa dapat menyebabkan degradasi senyawa aktif, sehingga mengurangi aktivitas antibakteri.

4.4 Suhu

Suhu inkubasi saat pengujian juga menjadi variabel penting. Suhu optimal untuk pertumbuhan sebagian besar bakteri patogen berkisar antara 30°C hingga 37°C. Pada rentang suhu ini, senyawa antibakteri dalam ekstrak kulit jeruk purut menunjukkan efektivitas maksimum. Suhu yang terlalu rendah dapat memperlambat reaksi antimikroba, sementara suhu tinggi berpotensi merusak struktur kimia senyawa aktif [15].

4.5 Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif

Karakteristik fisikokimia senyawa aktif, seperti kelarutan dan kestabilan, juga turut menentukan aktivitas antibakteri. Senyawa dengan kelarutan tinggi dalam pelarut akan lebih mudah berdifusi dalam media uji dan berinteraksi langsung dengan sel bakteri, meningkatkan efektivitas hambatan [52]. Selain itu, polaritas, ukuran molekul, dan stabilitas termal turut memengaruhi seberapa baik senyawa aktif dapat bertahan dan bekerja pada kondisi lingkungan tertentu.

5. Potensi dan Tantangan Aplikasi Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.) sebagai Agen Antibakteri

Ekstrak kulit jeruk purut telah menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai agen antibakteri alami, terutama berkat kandungan senyawa bioaktifnya yang beragam. Potensi ini membuka peluang untuk pemanfaatan lebih luas, baik di bidang kesehatan maupun industri. Namun, pemanfaatan optimal dari ekstrak ini juga dihadapkan pada sejumlah tantangan yang perlu ditangani secara komprehensif. Namun, seperti diungkap oleh Lubinska-Szczygeł et al. (2023), tantangan yang harus dihadapi meliputi standarisasi bahan baku, variasi senyawa aktif antartanaman, uji toksisitas jangka panjang, dan penerimaan pasar [30].

Diperlukan riset lanjutan untuk mengidentifikasi senyawa kunci dengan aktivitas paling dominan, menyusun standar mutu ekstrak, dan mengevaluasi efektivitasnya dalam studi klinis. Dengan pendekatan yang tepat, ekstrak kulit jeruk purut berpotensi besar menjadi solusi alami dalam pengembangan obat antibakteri berbasis herbal, sekaligus mendukung prinsip keberlanjutan dalam praktik farmasi modern.

5.1 Potensi Aplikasi

5.1.1 Pengobatan Infeksi Bakteri

Ekstrak kulit jeruk purut memiliki aktivitas antibakteri yang efektif terhadap berbagai bakteri patogen, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* [42]. Aktivitas ini menjadikannya kandidat potensial untuk digunakan dalam pengobatan infeksi, terutama infeksi kulit seperti bisul, luka terbuka, dan dermatitis. Aplikasi topikal dari ekstrak ini dapat menjadi alternatif terapi yang lebih alami dan minim efek samping [9].

5.1.2 Formulasi Produk Kesehatan

Selain untuk pengobatan, ekstrak kulit jeruk purut juga memiliki potensi dalam formulasi berbagai produk kesehatan. Produk seperti krim, salep, dan pembersih mulut telah dikembangkan dengan basis ekstrak ini dan menunjukkan efektivitas dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme [15], [28]. Kandungan senyawa aktifnya mendukung pemanfaatan sebagai bahan aktif dalam produk-produk perawatan pribadi dan kebersihan mulut.

5.1.3. Sumber Bahan Alami untuk Industri Farmasi dan Nutraceutical

Kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan minyak atsiri menjadikan ekstrak kulit jeruk purut sebagai sumber bahan alam yang bernilai tinggi dalam industri farmasi dan nutraceutical. Seiring dengan meningkatnya preferensi masyarakat terhadap produk berbasis bahan alami, ekstrak ini memiliki peluang besar untuk dikembangkan sebagai alternatif terhadap antibiotik sintetik [8].

5.2 Tantangan Aplikasi

5.2.1 Standardisasi dan Kualitas Ekstrak

Salah satu tantangan utama dalam pengembangan produk berbasis ekstrak tanaman adalah ketidakseragaman komposisi senyawa aktif. Faktor-faktor seperti metode ekstraksi, jenis pelarut, serta kondisi pertumbuhan dan panen tanaman dapat memengaruhi kualitas dan konsistensi ekstrak [53]. Oleh karena itu, dibutuhkan standardisasi proses produksi untuk menjamin mutu dan kestabilan produk akhir.

5.2.2 Uji Toksisitas dan Keamanan

Penggunaan ekstrak kulit jeruk purut dalam jangka panjang memerlukan evaluasi toksikologi yang mendalam. Penelitian mengenai toksisitas akut, subkronis, serta interaksi dengan obat lain masih terbatas. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memastikan keamanan penggunaannya, terutama pada kelompok rentan seperti anak-anak, lansia, atau wanita hamil [15].

5.2.3 Potensi Resistensi Bakteri

Sebagaimana agen antibakteri lainnya, risiko resistensi juga menjadi tantangan bagi pemanfaatan jangka panjang ekstrak ini. Meskipun berasal dari bahan alami, tekanan selektif akibat penggunaan berulang tetap dapat mendorong bakteri mengembangkan mekanisme resistensi [54]. Oleh karena itu, penting untuk terus memantau potensi resistensi serta mengkombinasikan penggunaan ekstrak ini dengan pendekatan lain untuk mencegah kegagalan terapi.

5.2.4 Penerimaan Pasar dan Edukasi Masyarakat

Penerapan produk berbasis ekstrak herbal sering kali menghadapi tantangan dari sisi penerimaan konsumen. Masih banyak masyarakat yang meragukan efektivitas dan keamanan obat-obatan berbahan alami dibandingkan dengan obat konvensional. Oleh karena itu, diperlukan edukasi yang masif serta kampanye berbasis bukti ilmiah agar masyarakat lebih terbuka terhadap penggunaan produk berbasis tanaman obat [55].

6. Analisis Komparatif Antar Penelitian

Secara umum, hasil-hasil studi yang dikaji dalam tinjauan ini menunjukkan kecenderungan yang konsisten mengenai efektivitas ekstrak kulit jeruk purut sebagai agen antibakteri. Sebagian besar penelitian melaporkan bahwa ekstrak ini memiliki aktivitas yang signifikan terhadap bakteri Gram-positif, khususnya *Staphylococcus aureus*. Sebagai contoh, studi oleh Fadilah (2019) memperlihatkan bahwa penggunaan ekstrak etanolik dengan konsentrasi antara 16–18% mampu menghasilkan zona hambat di atas 11 mm, yang dikategorikan sebagai aktivitas antibakteri kuat hingga sangat kuat [15].

Namun demikian, terdapat beberapa variasi antar studi yang perlu dicermati. Studi yang menggunakan konsentrasi lebih rendah atau pelarut berbeda, seperti air, cenderung menghasilkan aktivitas yang lebih moderat. Hal ini tercermin dari penelitian Pratama (2024) yang menunjukkan bahwa meskipun aktivitas antibakteri tetap ada, zona hambat yang dihasilkan terhadap *Lactobacillus acidophilus* lebih kecil [40]. Variasi ini dapat dipengaruhi oleh sejumlah faktor, antara lain jenis pelarut, metode ekstraksi, konsentrasi senyawa aktif, serta perbedaan karakteristik dinding sel bakteri target.

Dengan kata lain, meskipun tren umum menunjukkan potensi antibakteri yang menjanjikan, efektivitas ekstrak kulit jeruk purut tetap sangat bergantung pada parameter teknis dalam proses penelitian. Oleh karena itu, standardisasi metode uji dan formulasi menjadi langkah penting agar hasil-hasil yang dihasilkan dari berbagai penelitian dapat dibandingkan secara lebih valid dan terukur.

7. Keterbatasan Tinjauan dan Arah Penelitian Selanjutnya

Tinjauan ini disusun dengan pendekatan *narrative review*, yang meskipun memungkinkan eksplorasi topik secara luas dan mendalam, memiliki beberapa keterbatasan inheren. Pertama, proses pemilihan artikel dilakukan secara manual tanpa bantuan perangkat lunak sistematis seperti PRISMA, sehingga potensi bias seleksi dan publikasi tidak dapat sepenuhnya dihindari. Kedua, meskipun kriteria inklusi telah ditetapkan, tidak semua studi yang ditinjau memiliki desain atau metode yang seragam, sehingga membatasi kemampuan untuk melakukan perbandingan kuantitatif antar penelitian. Ketiga, sebagian besar studi yang dijadikan referensi masih bersifat *in vitro*, sehingga efektivitas dan keamanan ekstrak kulit jeruk purut pada kondisi biologis nyata (misalnya dalam tubuh manusia) belum dapat dipastikan sepenuhnya. Terakhir, tidak semua artikel menyertakan detail konsentrasi senyawa aktif atau parameter bioaktivitas secara lengkap, yang dapat memengaruhi interpretasi hasil.

Tabel 3. Keterbatasan Tinjauan dan Arah Penelitian Selanjutnya

| Aspek | Keterbatasan | Arah Penelitian Selanjutnya |
|---|--|--|
| Desain Studi | Sebagian besar referensi merupakan studi <i>in vitro</i> dengan heterogenitas metode yang tinggi | Studi <i>in vivo</i> , uji praklinis, dan uji klinis untuk menguji efektivitas dan keamanan secara sistemik |
| Pemilihan Literatur | Tidak menggunakan metode sistematis seperti PRISMA atau software bibliometrik | Penggunaan metode <i>systematic review</i> atau <i>meta-analisis</i> untuk seleksi dan sintesis data yang lebih objektif |
| Data Senyawa Aktif | Tidak semua penelitian mencantumkan data konsentrasi senyawa atau parameter antibakteri yang terstandarisasi | Isolasi dan karakterisasi senyawa aktif spesifik, serta standarisasi parameter bioaktivitas |
| Formulasi dan Aplikasi | Masih minim eksplorasi formulasi sediaan yang aplikatif di dunia klinis | Pengembangan teknologi penghantaran (<i>drug delivery</i>) seperti nanoemulsi, gel, salep, atau patch |
| Evaluasi Keamanan | Minimnya data toksisitas jangka panjang atau interaksi dengan obat lain | Studi toksikologi akut dan subkronis, serta interaksi ekstrak dalam penggunaan jangka panjang |
| Resistensi Bakteri | Belum banyak studi tentang potensi resistensi bakteri terhadap ekstrak kulit jeruk purut | Studi longitudinal untuk mengevaluasi kemungkinan resistensi dan strategi mitigasi |
| Penerimaan Masyarakat dan Industri | Belum ada studi mendalam terkait persepsi atau tingkat adopsi masyarakat terhadap produk berbahan alami berbasis jeruk purut | Survei konsumen, studi pasar, serta kolaborasi dengan industri untuk skema hilirisasi dan komersialisasi produk |

KESIMPULAN

Ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) memiliki potensi besar sebagai agen antibakteri alami, berkat kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan minyak atsiri. Senyawa-senyawa ini berkontribusi terhadap aktivitas antibakteri melalui berbagai mekanisme, termasuk merusak membran sel bakteri, menghambat sintesis DNA, serta mengganggu aktivitas enzim metabolik. Sejumlah penelitian telah membuktikan efektivitas ekstrak ini terhadap bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, serta mendukung potensinya untuk diformulasikan dalam berbagai produk kesehatan, seperti krim topikal dan pembersih mulut.

Meskipun demikian, penerapan ekstrak ini secara luas masih menghadapi beberapa tantangan penting. Permasalahan seperti kurangnya standarisasi ekstrak, perlunya uji toksisitas menyeluruh, potensi resistensi bakteri, serta penerimaan pasar yang masih terbatas menjadi hambatan yang harus diatasi. Edukasi kepada masyarakat terkait manfaat serta keamanan penggunaan produk berbasis bahan alami juga menjadi aspek penting dalam mendukung pemanfaatan ekstrak ini.

Dengan dukungan riset lanjutan dan pendekatan multidisipliner yang melibatkan akademisi, praktisi kesehatan, serta pelaku industri, pemanfaatan ekstrak kulit jeruk purut sebagai terapi alternatif

berbasis herbal dapat dikembangkan secara optimal. Langkah ini tidak hanya menawarkan solusi terhadap resistensi antibiotik, tetapi juga memperluas penggunaan bahan alam lokal yang berkelanjutan dalam bidang farmasi dan kesehatan masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] S. Chanda, B. Vyas, Y. Vaghasiya, and H. Patel, "Global Resistance Trends and The Potential Impact of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Its Solutions," in *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology, 2nd Series Spain: Formatex Research Center*, 2010, pp. 444–450.
- [2] G. Mancuso, A. Midiri, E. Gerace, and C. Biondo, "Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens," *Pathogens*, vol. 10, no. 10, p. 1310, 2021.
- [3] I. W. Fong, "Antimicrobial Resistance: A Crisis in The Making," in *New Antimicrobials: for The Present and The Future*, Springer, 2023, pp. 1–21.
- [4] C. Manyi-Loh, S. Mamphweli, E. Meyer, and A. Okoh, "Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications," *Molecules*, vol. 23, no. 4, p. 795, 2018.
- [5] N. Jamaludin, M. H. Pulungan, and W. Warsito, "Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) terhadap *Klebsiella pneumoniae* ATCC," *Ind. J. Teknol. dan Manaj. Agroindustri*, vol. 6, no. 2, pp. 61–66, 2017.
- [6] E. Husni and U. S. Putri, "Chemical Content Profile of Essential Oil from Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC.) in Tanah Datar Regency and Antibacterial Activity," in *2nd International Conference on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2021 (ICCSCP 2021)*, Atlantis Press, 2021, pp. 174–181.
- [7] S. Thonglem, P. Khumweera, and N. Lahpun, "GC-MS Analysis, Antioxidant Activity and Antimicrobial Activity of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC.) and Key Lime (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle.) Peel Essential Oils," *J. Curr. Sci. Technol.*, vol. 13, no. 3, pp. 620–629, 2023.
- [8] R. Budiarto *et al.*, "Recent Overview of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC) Dual Functionality in Food and Nutraceuticals," *J. Agric. Food Res.*, vol. 18, p. 101384, 2024.
- [9] E. Elmitra, "Uji Aktivitas Krim Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus Hystrix* Dc) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*," *J. Ilm. Pharm.*, vol. 8, no. 2, pp. 17–34, 2021.
- [10] M. A. Jessica, F. L. Darsono, and L. Soegianto, "Study Efektivitas Ekstrak Kental Kulit Buah Jeruk Purut Terstandar (*Citrus hystrix*) Sebagai Antioksidan dan Antijerawat," *Pharm. J. Indones.*, vol. 8, no. 1, 2022.
- [11] G. N. Choirunnisa, K. Ratnaningrum, and I. D. Kurniati, "Antimicrobial Potential of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC) Peel Extract Against *Staphylococcus aureus*," *Saintika Med.*, vol. 18, no. 1, pp. 18–27, 2022.
- [12] A. Sreepian, P. M. Sreepian, C. Chanthong, T. Mingkhwancheep, and P. Prathit, "Antibacterial Activity of Essential Oil Extracted from *Citrus hystrix* (Kaffir Lime) Peels: An In Vitro Study," *Trop. Biomed.*, vol. 36, no. 2, pp. 531–541, 2019.
- [13] V. Mulyanti, T. D. Astuti, S. ST, and D. Novalina, "Systematic Review: Aktivitas Antibakteri Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Terhadap Bakteri Patogen," Universitas Aisyiyah Yogyakarta, 2020.
- [14] A. Nuryanti, R. Ariastuti, and F. Qonitah, "Uji Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium acne* Secara In-Vitro Sediaan Vanishing Cream Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC)," 2021.
- [15] N. Fadilah, "Uji Efektivitas Formulasi Sediaan Salep Antibakteri *Staphylococcus aureus* Dari Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC)," Institut Kesehatan Helvetia, 2019.
- [16] F. Agouillal, Z. M. Taher, H. Moghrani, N. Nasrallah, and H. El Enshasy, "A Review of Genetic Taxonomy, Biomolecules Chemistry and Bioactivities of *Citrus hystrix* DC.," *Biosci. Biotechnol. Res. Asia*, vol. 14, no. 1, p. 285, 2017.
- [17] L. Y. Budiarti, H. Khatimah, E. Wydiamala, and G. Salsabila, "Phenol Coefficient Test of Combination Extract of Leaves and Peel of *Citrus hystrix* DC In Vitro as an Alternative Antiseptic," in *Health Science International Conference "Hesicon," 2022*, pp. 40–48.
- [18] S. Mickymaray, "Efficacy and Mechanism of Traditional Medicinal Plants and Bioactive Compounds Against Clinically Important Pathogens," *Antibiotics*, vol. 8, no. 4, p. 257, 2019.

- [19] V. R. Karlina and H. M. Nasution, "Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*," *J. Heal. Med. Sci.*, vol. 1, no. 2, pp. 131–139, 2022.
- [20] S. C. Chuo, S. H. Mohd-Setapar, S. N. Mohamad-Aziz, and V. M. Starov, "A New Method of Extraction of Amoxicillin Using Mixed Reverse Micelles," *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 460, pp. 137–144, 2014.
- [21] C. Wendakoon, P. Calderon, and D. Gagnon, "Evaluation of Selected Medicinal Plants Extracted in Different Ethanol Concentrations for Antibacterial Activity Against Human Pathogens," *J. Med. Act. Plants*, vol. 1, no. 2, pp. 60–68, 2012.
- [22] R. Puspita, N. Hasani, and M. Mi'rajunnisa, "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) dengan Metode Ekstraksi Uae (Ultrasound Assisted Extraction) terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes* Menggunakan Difusi Cakram," *J. Innov. Res. Knowl.*, vol. 4, no. 3, pp. 1863–1878, 2024.
- [23] A. L. Barry, "Standardization of Antimicrobial Susceptibility Testing," *Clin. Lab. Med.*, vol. 9, no. 2, pp. 203–219, 1989.
- [24] F. Alam, K. Mohammadin, Z. Shafique, S. T. Amjad, and M. H. H. bin Asad, "Citrus Flavonoids as Potential Therapeutic Agents: A Review," *Phyther. Res.*, vol. 36, no. 4, pp. 1417–1441, 2022.
- [25] D. A. Setyaningrum, F. Qonitah, and A. Ahwan, "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) terhadap *Staphylococcus epidermidis*," Universitas Sahid Surakarta, 2021.
- [26] R. Rusmiati, D. N. P. Suwanta, P. A. Ipmawati, and M. Marlik, "The Use of Kaffir Lime Peel Filtrate (*Citrus Hystrix*) in Reducing The Number of Cutlery Germs," *J. Kesehat. Lingkung. Indones.*, vol. 22, no. 1, pp. 55–59, 2023.
- [27] A. Suresh, S. Velusamy, S. Ayyasamy, and M. Rathinasamy, "Techniques for Essential Oil Extraction from Kaffir Lime and Its Application in Health Care Products—A Review," *Flavour Fragr. J.*, vol. 36, no. 1, pp. 5–21, 2021.
- [28] R. Purwanto, J. Pabontong, E. S. Retnoningtyas, and W. Irawaty, "Antimicrobial Activity of Kaffir Lime Peel Extract Against *Streptococcus mutans*," *Reaktor*, vol. 18, no. 04, pp. 235–240, 2018.
- [29] A. Ben Hsouna *et al.*, "The Chemical Variability, Nutraceutical Value, and Food-Industry and Cosmetic Applications of Citrus Plants: A Critical Review," *Antioxidants*, vol. 12, no. 2, p. 481, 2023.
- [30] M. Lubinska-Szczygeł, A. Kuczyńska-Łażewska, M. Rutkowska, Ż. Polkowska, E. Katrich, and S. Gorinstein, "Determination of The Major by-Products of *Citrus hystrix* Peel and Their Characteristics in The Context of Utilization in The Industry," *Molecules*, vol. 28, no. 6, p. 2596, 2023.
- [31] G. Donadio *et al.*, "Interactions with Microbial Proteins Driving The Antibacterial Activity of Flavonoids," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 5, p. 660, 2021.
- [32] B. Mega, A. Najib, and M. Faizah, "Efektivitas Ekstrak Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis*) dan Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*," *J. Insa. Cendekia*, vol. 11, no. 2, pp. 145–162, 2024.
- [33] A. Pikhtirova, E. Pecka-Kiełb, and F. Zigo, "Antimicrobial Activity of Saponin-Containing Plants: Review," *J. dairy, Vet. Anim. Res.*, vol. 12, no. 2, pp. 121–127, 2023.
- [34] M. Marrelli, F. Conforti, F. Araniti, and G. A. Statti, "Effects of Saponins on Lipid Metabolism: A Review of Potential Health Benefits in The Treatment of Obesity," *Molecules*, vol. 21, no. 10, p. 1404, 2016.
- [35] J. Huang *et al.*, "Tannins as Antimicrobial Agents: Understanding Toxic Effects on Pathogens," *Toxicon*, p. 107812, 2024.
- [36] Y. Li *et al.*, "Dietary Intake of Hydrolyzable Tannins and Condensed Tannins to Regulate Lipid Metabolism," *Mini Rev. Med. Chem.*, vol. 22, no. 13, pp. 1789–1802, 2022.
- [37] S. Fan *et al.*, "Limonin: a Review of Its Pharmacology, Toxicity, and Pharmacokinetics," *Molecules*, vol. 24, no. 20, p. 3679, 2019.
- [38] I. Górnjak, R. Bartoszewski, and J. Króliczewski, "Comprehensive Review of Antimicrobial Activities of Plant Flavonoids," *Phytochem. Rev.*, vol. 18, pp. 241–272, 2019.
- [39] V. Dhavesia, "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) terhadap

- Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis*.” Universitas Atma Jaya, Yogyakarta, 2017.
- [40] S. A. Pratama, “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) terhadap *Lactobacillus acidophilus*,” STIKES Panti Waluya Malang, 2024.
- [41] L. Y. Budiarti, E. Wydiamala, and R. A. Madani, “Antibacterial Activity of Extract Combination of Leaves and Peels Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC.) Against Some Test Bacteria,” *Bioinforma. Biomed. Res. J.*, vol. 4, no. 2, pp. 39–47, 2021.
- [42] H. Ariyani, M. Nazemi, H. Hamidah, and M. Kurniati, “Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Limau Kuit (*Cytrus hystrix* Dc) terhadap Beberapa Bakteri,” *JCPS (Journal Curr. Pharm. Sci.)*, vol. 2, no. 1, pp. 136–141, 2018.
- [43] N. K. Astriani, D. Chusniasih, and S. Marcellia, “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*,” *J. Ilmu Kedokt. dan Kesehat.*, vol. 8, no. 3, pp. 291–301, 2021.
- [44] S. Selvaraj, S. Krishnaswamy, V. Devashya, S. Sethuraman, and U. M. Krishnan, “Influence of Membrane Lipid Composition on Flavonoid–Membrane Interactions: Implications on Their Biological Activity,” *Prog. Lipid Res.*, vol. 58, pp. 1–13, 2015.
- [45] O. E. Melkina, V. A. Plyuta, I. A. Khmel, and G. B. Zavgelsky, “The Mode of Action of Cyclic Monoterpenes (–)-Limonene and (+)- α -Pinene on Bacterial Cells,” *Biomolecules*, vol. 11, no. 6, p. 806, 2021.
- [46] Y. Zhang *et al.*, “Health Benefits of Saponins and Its Mechanisms: Perspectives from Absorption, Metabolism, and Interaction with Gut,” *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 64, no. 25, pp. 9311–9332, 2024.
- [47] A. A. Herru, “Formulasi Emulgel dan Uji Aktivitas Antioksidan Subfraksinasi Ekstrak Etil Asetat Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC),” Universitas perintis indonesia, 2024.
- [48] F. L. Darsono, L. Soegianto, and M. A. Jessica, “Development of Standardized Kaffir Lime (*Citrus hystrix*) Fruit Peel Extract as a Gel for Antioxidant and Anti-Acne,” *Pharmaciana*, vol. 14, no. 1, pp. 57–68, 2024.
- [49] D. Stan *et al.*, “Natural Compounds with Antimicrobial and Antiviral Effect and Nanocarriers Used for Their Transportation,” *Front. Pharmacol.*, vol. 12, p. 723233, 2021.
- [50] N. E. H. Lezoul, M. Belkadi, F. Habibi, and F. Guillén, “Extraction Processes with Several Solvents on Total Bioactive Compounds in Different Organs of Three Medicinal Plants,” *Molecules*, vol. 25, no. 20, p. 4672, 2020.
- [51] C. Ardean *et al.*, “Factors Influencing the Antibacterial Activity of Chitosan and Chitosan Modified by Functionalization,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 14, p. 7449, 2021.
- [52] G. Silva, R. Brito, T. Farias, and S. Ferreira, “Evaluation of The Interference of Solvents Used in The Evaluation of Antimicrobial Activity of Liposoluble Natural Compounds,” *Proc. MOL2NET*, 2017.
- [53] BPOM RI, *Pedoman Penyiapan Bahan Baku Obat Bahan Alam Berbasis Ekstrak/Fraksi*. Jakarta: BPOM Republik Indonesia, 2023.
- [54] G. Saragih, T. R. Hidayani, M. Mirnandaulia, C. N. Ginting, and E. Fachrial, “Mikroba Endofit dalam Dunia Kesehatan: Manfaat dan Aplikasi,” *Publ. Buku Unpri Press ISBN*, vol. 1, no. 1, pp. 1–83, 2023.
- [55] H. M. Sammons *et al.*, “Herbal Medicines: Challenges in The Modern World. Part 2. European Union and Russia,” *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, vol. 9, no. 8, pp. 1117–1127, 2016.