

Profil LC-MS/MS dan Aktivitas Antimikroba Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap Bakteri Resisten *Escherichia coli*

Diding Pradita^{1*}, Budianto Lumban Gaol²

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy and Health, Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia.

² Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia

*Corresponding Author: didingpradita@helvetia.ac.id

Published: August , 2025

ABSTRAK

Bakteri *Escherichia coli* yang resisten terhadap berbagai antibiotik menjadi tantangan serius dalam pengendalian infeksi, sehingga pencarian sumber antimikroba baru menjadi sangat penting. Kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), yang sering kali hanya dianggap limbah, sebenarnya menyimpan berbagai metabolit sekunder yang berpotensi memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengungkap profil senyawa bioaktif dalam ekstrak etanol kulit jeruk nipis menggunakan analisis LC-MS/MS, sekaligus menguji kemampuan ekstrak tersebut melawan bakteri resisten *Escherichia coli*. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96%, kemudian hasilnya dianalisis secara LC-MS/MS untuk mengidentifikasi komponen kimia utama.

Dari analisis, terdeteksi 46 senyawa yang meliputi tannin, kumarin, flavonoid, glikosida, terpenoid, dan asam lemak. Aktivitas antibakteri diuji menggunakan metode mikrodilusi sesuai standar CLSI, dengan pengukuran konsentrasi hambat minimum (KHM) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM). Hasil menunjukkan KHM ekstrak sebesar 250 µg/mL dan KBM sebesar 500 µg/mL terhadap bakteri resisten *Escherichia coli*. Sebagai pembandingan, antibiotik Vancomycin menunjukkan KHM dan KBM yang sama, yaitu 7,8125 µg/mL.

Meskipun potensi ekstrak masih di bawah antibiotik standar, keberagaman senyawa yang terkandung membuka peluang untuk eksplorasi lebih lanjut, seperti fraksinasi, studi mekanisme aksi, atau pengembangan sebagai agen pendukung terapi. Penelitian ini menegaskan bahwa bahan alami sederhana seperti kulit jeruk nipis dapat menjadi sumber inspirasi dalam menghadapi masalah resistensi antimikroba yang kian mengkhawatirkan.

Kata kunci: *Citrus aurantifolia*, LC-MS/MS, antimikroba, bakteri resisten *Escherichia coli*, mikrodilusi

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba saat ini menjadi salah satu tantangan terbesar di dunia kesehatan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menempatkan bakteri resisten *Escherichia coli* sebagai salah satu patogen prioritas tinggi yang perlu segera diatasi (1). Bakteri ini sering menjadi penyebab infeksi saluran kemih, sepsis, dan diare, dan ketika menjadi resisten, pilihan terapi yang efektif semakin terbatas. Akibatnya, angka kesakitan

dan kematian meningkat, sementara beban biaya pengobatan juga membengkak (2). Situasi ini membuat pencarian sumber antimikroba baru menjadi sangat mendesak (3).

Alam sebenarnya menyimpan banyak “perpustakaan kimia” yang belum sepenuhnya kita manfaatkan. Salah satunya adalah kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), yang sering kali hanya dibuang sebagai limbah dapur atau industri (4). Di balik aromanya yang khas, kulit jeruk nipis mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, limonoid, dan asam fenolat, yang dikenal memiliki beragam aktivitas biologis — termasuk potensi sebagai antimikroba (5). Beberapa penelitian sebelumnya memang sudah menguji aktivitas ekstrakanya, tetapi jarang yang menghubungkannya secara detail dengan profil kimia hasil analisis modern (6-7).

Teknologi liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) memungkinkan kita “mengintip” isi kimia ekstrak dengan presisi tinggi, sehingga dapat mengidentifikasi senyawa-senyawa dominan yang mungkin bertanggung jawab atas aktivitas biologisnya (8). Ketika informasi ini dipadukan dengan data uji aktivitas antimikroba menggunakan metode mikrodilusi — yang dapat menentukan konsentrasi hambat minimum (KHM) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM) — kita bisa mendapatkan gambaran yang lebih utuh tentang potensi ekstrak tersebut.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif dalam ekstrak etanol kulit jeruk nipis menggunakan LC-MS/MS dan mengevaluasi kemampuannya melawan bakteri resisten *Escherichia coli*. Hasilnya diharapkan menjadi pijakan awal bagi pengembangan bahan alam ini sebagai agen pendukung terapi atau inspirasi bagi penemuan molekul antimikroba baru.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan – bahan seperti vankomisin, *phosphate buffer saline* (PBS), tablet kristal violet, natrium sulfat anhidrat, dimetil sulfida (DMSO), dan agar mikroba diperoleh dari beberapa perusahaan farmasi ternama seperti Sigma-Aldrich, Merck, Becton, dan Dickinson untuk keperluan analisis.

Strain Bakteri

Strain Bakteri resisten *Escherichia coli* diperoleh dari beberapa isolat klinis yang dikumpulkan oleh Marine Education and Research Organization Foundation di Bali, Indonesia. Strain tersebut disimpan dalam lemari pendingin khusus penyimpanan bakteri dengan penambahan gliserol pada suhu -80°C , kemudian ditumbuhkan kembali pada agar BHI pada suhu 37°C selama 18–20 jam sebelum digunakan untuk analisis dalam penelitian ini.

Ekstraksi

Dalam wadah kaca, sebanyak 2500 mL etanol 96% digunakan untuk memaserasi 250 g serbuk simplisia. Pertama, wadah maserasi diisi dengan pelarut sebanyak 75% dari total volume. Campuran tersebut dibiarkan selama 24 jam sambil diaduk. Prosedur kemudian dilanjutkan dengan mengumpulkan maserat ke dalam wadah, lalu menambahkan sisa pelarut sebanyak 25% dari total volume. Proses maserasi dilakukan hingga hari ketujuh. Untuk memperoleh ekstrak etanol yang lebih pekat, maserat yang dihasilkan dikumpulkan dan diuapkan menggunakan rotary evaporator.

Identifikasi Fitokimia Kualitatif

Identifikasi fitokimia kualitatif dilakukan untuk mengetahui kandungan kimia yang terdapat pada ekstrak kulit *Citrus aurantifolia*, meliputi flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, glikosida, serta steroid/terpenoid (9-11).

Analisis Komposisi Kimia Ekstrak Kulit *Citrus aurantifolia*

Analisis komposisi kimia ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* dilakukan menggunakan LC-MS/MS (12). Secara singkat, data dikumpulkan dan dianalisis dengan mengacu pada dataset National Science Repository (BRIN) untuk memperoleh luas puncak (peak area) dari setiap kromatogram guna keperluan identifikasi dan perhitungan.

Uji Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antibakteri diukur menggunakan metode mikrodilusi dengan beberapa modifikasi dari penelitian sebelumnya (13-14) untuk memperoleh nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM). Penentuan KHM mengacu pada pedoman Clinical Laboratory Standard Institute M7-A6 (2008). Suspensi bakteri dibuat dalam BHI broth (BHIB) dan disesuaikan hingga setara dengan standar 0,5 McFarland ($\sim 1,5 \times 10^8$ CFU/mL), kemudian diencerkan dengan larutan NaCl steril 0,9% hingga diperoleh suspensi bakteri $1,5 \times 10^6$ CFU/mL.

Pertama, 100 μ L BHI broth dimasukkan ke setiap sumur (well). Sampel uji kemudian ditambahkan dan diencerkan menggunakan metode pengenceran dua kali lipat (*two-fold dilution*) untuk mendapatkan seri konsentrasi mulai dari 500 μ g/mL hingga 3,9 μ g/mL. Selanjutnya, 100 μ L suspensi bakteri yang telah disiapkan sebelumnya dimasukkan ke setiap sumur. Larutan vankomisin digunakan sebagai kontrol positif, sedangkan DMSO 1% v/v digunakan sebagai kontrol negatif. Mikroplat diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Nilai KHM ditunjukkan oleh konsentrasi terendah yang menghasilkan larutan jernih tanpa presipitasi di setiap sumur.

Nilai KBM adalah konsentrasi terendah suatu agen antimikroba yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri pada media agar BHI. Pengujian dilakukan dengan menanam koloni pada konsentrasi KHM ke dalam cawan petri berisi media padat, kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37 °C. Setelah inkubasi, nilai KBM ditentukan berdasarkan konsentrasi terendah yang tidak menunjukkan adanya pertumbuhan mikroba pada cawan petri.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Citrus aurantifolia termasuk dalam famili tumbuhan Rutaceae, sebagaimana ditetapkan melalui identifikasi tanaman di Laboratorium Sistematis Tumbuhan Herbarium Medanense (MEDA) dengan Nomor: 1838/MEDA/2024. Tabel 1 menunjukkan rendemen ekstraksi kulit *Citrus aurantifolia*. Ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* menghasilkan rendemen setidaknya 15% sesuai dengan Farmakope Herbal Indonesia (FHI). Hasil rendemen ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* mencapai 15,60%. Dengan demikian, hasil ekstraksi ini memenuhi kriteria yang ditetapkan dalam Farmakope Herbal Indonesia (FHI).

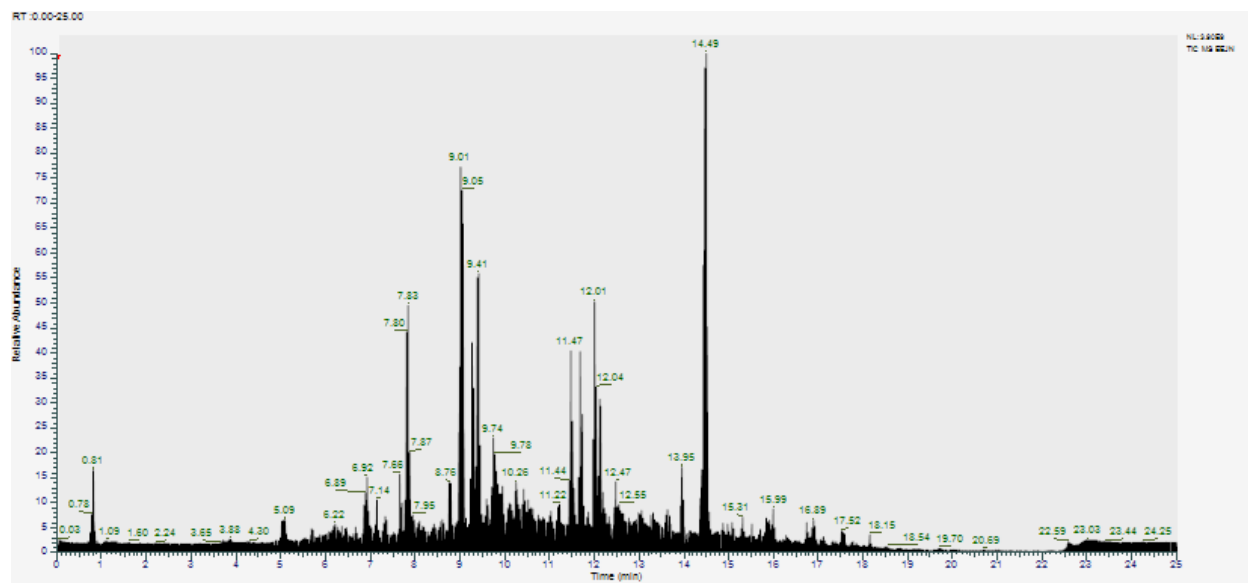
Tabel 1. Rendemen Ekstrak

Sampel	Berat Simplisia (g)	Berat Ekstrak (g)	Rendemen Ekstrak (%)	Persyaratan (%)
<i>Citrus aurantifolia</i>	300	46.80	15.60	Tidak kurang dari 15

Ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, glikosida, steroid/triterpenoid, alkaloid, dan saponin, sesuai dengan hasil uji skrining fitokimia yang ditunjukkan pada Tabel 2. Analisis Liquid Chromatography Mass Spectrometry (LC-MS/MS) menunjukkan adanya berbagai senyawa fitokimia. Semua puncak pada ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* terdeteksi dan data MS-nya dibandingkan dengan basis data untuk mengidentifikasi puncak – puncak kromatogram. Kromatogram LC-MS/MS ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* ditampilkan pada Gambar 1.

Tabel 2. Penapisan Fitokimia Ekstrak Kulit *Citrus aurantifolia*

No.	Metabolit Sekunder	Ekstrak Kulit <i>Citrus aurantifolia</i>
1.	Flavonoids	+
2.	Alkaloids	+
3.	Saponins	+
4.	Tannins	+
5.	Glycosides	+
6.	Steroids/terpenoid	+



Gambar 1. Spektrum LC-MS/MS Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit *Citrus aurantifolia*

Sebanyak 46 senyawa berhasil diidentifikasi, dengan kandungan utama berupa tanin, kumarin, flavonoid, glikosida, terpenoid, dan asam lemak berdasarkan analisis LC-MS/MS terhadap ekstrak kulit *Citrus aurantifolia*. Ekstrak kulit ini sebelumnya telah dilaporkan mengandung beberapa senyawa bioaktif, termasuk alkaloid, fenolik, saponin, dan senyawa polifenolik [15-16]. Kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, yang sangat melimpah pada spesies jeruk, berperan penting dalam mekanisme pertahanan imun tanaman [17]. Polifenol dapat membunuh bakteri dengan cara merusak struktur membran, menghambat produksi toksin, dan mencegah pembentukan biofilm [18-19]. Bahkan, penelitian sebelumnya telah mengonfirmasi potensi ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* sebagai agen terapeutik terhadap infeksi bakteri, sehingga semakin memperkuat penggunaannya dalam pengobatan alternatif [20-21].

Tabel 3. Hasil identifikasi senyawa pada ekstrak etanol kulit *Citrus aurantifolia* dengan LC-MS/MS

No	Senyawa teridentifikasi	Formula	Waktu retensi (Menit)	Area (Maks.)	mzCloud Best Match
1.	Scoparone	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	9,032	14177040541	97,3
2.	5,7-Dihydroxy-4-methylcoumarin	C ₁₀ H ₈ O ₄	14,48	4145293838	94,9
3.	Fraxetin	C ₁₀ H ₈ O ₅	5,205	9108928,761	97,1
4.	Reticulol	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	6,927	38224205,55	95,2
5.	4-Methylumbelliferyl acetate	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	6,084	30920854,13	93,3
6.	(-)-Caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O	13,282	662157001,5	96,9
7.	(+)-ar-Turmerone	C ₁₅ H ₂₀ O	13,012	28363343,74	97,3
8.	Citral	C ₁₀ H ₁₆ O	7,665	33258136,83	91,5
9.	Bis(3,5,5-trimethylhexyl) phthalate	C ₂₆ H ₄₂ O ₄	18,062	27782466,12	96,6
10.	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	17,541	212853858,3	99,8
11.	(1S)-1,5-Anhydro-2-O- α -L-arabinopyranosyl-1-[5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-6-yl]-D-glucitol	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	5,521	204929138,9	97,1
12.	Resorcinol monoacetate	C ₈ H ₈ O ₃	11,479	54311473,26	92,3
13.	4-Coumaric acid	C ₉ H ₈ O ₃	6,972	53978395,14	91,2
14.	Isorhamnetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	7,316	34026034,53	99,4
15.	Nepetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	8,501	31629254,85	97

16.	Ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	5,83	6462950,025	96,7
17.	2-(2,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	5,588	4753272,954	99,3
18.	Rutin	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	5,59	17915348,3	99,4
19.	Isopropyl 6-O-(4-carboxy-3-hydroxy-3-methylbutanoyl)-β-D-glucopyranoside	C ₁₅ H ₂₆ O ₁₀	3,21	30228989,58	98,8
20.	Erucamide	C ₂₂ H ₄₃ NO	16,889	171465503	96,9
21.	(+/-)9(10)-EpOME	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	13,402	202673212,5	98,3
22.	3-[4-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2-(2-hydroxy-2-propanyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]propanoic acid	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₀	5,138	44100871,53	99,6
23.	2,2'-Methylenebis(4-methyl-6-tert-butylphenol)	C ₂₃ H ₃₂ O ₂	15,863	175552650,9	98,5
24.	Stearamide	C ₁₈ H ₃₇ NO	15,842	477597741,9	99,5
25.	α-Eleostearic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	12,635	372230180,4	99,1
26.	NP-011548	C ₁₈ H ₃₄ O ₃	13,013	112536643,6	98,1
27.	α-Linolenic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	14,566	104182784,9	99,2
28.	13(S)-HOTrE	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	11,389	34394504,08	95,7
29.	(+/-)9-HpODE	C ₁₈ H ₃₂ O ₄	11,584	27063245,83	95,4
30.	Ethyl oleate	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	17,853	24442244,52	98,6
31.	Linolenic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	16,817	79612903,13	97,7
32.	1-[4-(1-adamantyl)phenoxy]-3-piperidinopropan-2-ol hydrochloride	C ₂₄ H ₃₅ NO ₂	10,601	62528320,18	91,3
33.	N,N-Diethyldodecanamide	C ₁₆ H ₃₃ NO	15,838	30764568,68	91,3
34.	1'-ethyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazolyl-2-yl)biphenyl-4-carbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro(furo[2,3-f]indole-3,4'-piperidine)	C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₃	14,977	167888291	97,2
35.	α,α'-Trehalose	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	0,776	276941260,2	98,3
36.	3-[2-(β-D-Glucopyranosyloxy)-4-methoxyphenyl]propanoic acid	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	5,052	1022659295	99,6
37.	6-Methoxy-2-oxo-2H-chromen-7-yl 2-O-(6-deoxy-β-D-mannopyranosyl)-β-L-talopyranoside	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₃	4,281	40853142,43	99,7
38.	Cnidioside A	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	5,689	17203034,19	99,3
39.	Docosanamide	C ₂₂ H ₄₅ NO	17,566	4700383,964	99,3
40.	Dodecyl sulfate (Surfaktan)	C ₁₂ H ₂₆ O ₄ S	11,432	364933292,2	99,9
41.	9S,13R-12-Oxophytodienoic acid (Asam benzensulfonat)	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	11,858	69215590,72	98,1
42.	1,2,3,4-Tetramethyl-1,3-cyclopentadiene	C ₉ H ₁₄	10,17	18885909,15	96,6
43.	Bis(4-ethylbenzylidene)sorbitol (Alkohol polihidrat)	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	11,931	16424277,5	99,8
44.	trans,trans-2,4-Heptadienal	C ₇ H ₁₀ O	7,156	15817003,43	92,4
45.	2,4-Dimethylbenzaldehyde	C ₉ H ₁₀ O	13,367	8403282,95	90,8
46.	4-Methoxybenzaldehyde	C ₈ H ₈ O ₂	5,054	209840507,1	94,7

Tabel 4 menampilkan nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM), yaitu konsentrasi terendah dari suatu antibiotik yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri yang terlihat setelah inkubasi semalam. Semakin rendah nilai KHM, semakin efektif suatu zat dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Nilai Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) dihitung dengan melakukan subkultur dari konsentrasi KHM pada mikropelat ke

media Brain Heart Infusion Agar (BHIA), seperti tercantum pada Tabel 4. Ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* dan vankomisin masing-masing memiliki nilai KBM sebesar 500 µg/mL dan 7,8125 µg/mL terhadap bakteri resisten *Escherichia coli*.

Tabel 4. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dari Ekstrak kulit *Citrus aurantifolia*, kontrol positif dan negatif terhadap bakteri resisten *Escherichia coli*

No.	Sampel	KHM (µg/mL)
1.	<i>Citrus aurantifolia</i>	250
2.	Vankomisin	7.8125
3.	Kontrol Negatif	n/a

Tabel 5. Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) dari Ekstrak kulit *Citrus aurantifolia*, kontrol positif dan negatif terhadap bakteri resisten *Escherichia coli*

No.	Sample	KBM (µg/mL)
1.	<i>Citrus aurantifolia</i>	500
2.	Vankomisin	7.8125
3.	Kontrol Negatif	n/a

Data pada Tabel 4 memberi kita gambaran yang cukup dramatis dimana ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* mampu menghentikan laju pertumbuhan bakteri resisten *Escherichia coli* pada konsentrasi 250 µg/mL (KHM), dan benar-benar memusnahkannya pada 500 µg/mL (MBC). Sebagai pembanding, vankomisin — sang “petinju kelas berat” di dunia antibiotik — hanya butuh 7,8125 µg/mL untuk meraih efek yang sama. Menurut penelitian Anindita (2022) memang, secara potensi murni, ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* ini belum bisa menandingi vankomisin (22). Tapi jika mengingat bahwa kekuatannya berasal dari kulit jeruk nipis yang sehari-hari mungkin hanya kita buang ke tempat sampah, hasil ini tidak bisa diremehkan.

Perbandingan KBM/KHM dari ekstrak ini adalah 2 (500/250), yang menurut klasifikasi antibakteri menunjukkan sifatnya *bakterisidal* pada konsentrasi tinggi. Artinya, ekstrak ini tidak hanya memperlambat bakteri, tapi bisa mengeksekusinya ketika dosis cukup. Di dunia terapi, ini penting: bakteri yang hanya “diam” masih punya kesempatan untuk melawan balik, tapi bakteri yang mati jelas tak punya peluang (23).

Tabel 5 memberi petunjuk mengapa ekstrak ini mampu bertarung. Ada 46 senyawa aktif yang terdeteksi lewat LC-MS/MS — sebuah “pasukan multinasional” fitokimia, mulai dari flavonoid, tanin, kumarin, terpenoid, hingga asam lemak. Flavonoid dikenal dapat merusak membran bakteri seperti menusuk ban mobil (24), sementara tanin bekerja seperti lem yang mengikat protein penting bakteri (25), membuat sistemnya macet. Ketika semua senyawa ini bekerja bersama, bakteri tak hanya menghadapi satu ancaman, tapi serangan dari berbagai sisi sekaligus.

Mekanisme multi-target ini adalah ‘kartu as’ bahan alam. Tidak seperti antibiotik tunggal yang memberi bakteri “jalan belajar” untuk melawan, kombinasi senyawa dari ekstrak ini membuat strategi resistensi menjadi jauh lebih rumit. Ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* memang bukan lawan langsung vankomisin, tapi ia punya potensi unik sebagai senjata pendukung atau bahkan sumber ide untuk antibiotik generasi baru — semua itu dari kulit jeruk yang sering kita anggap sepele.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak kulit *Citrus aurantifolia* menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap bakteri resisten *Escherichia coli* dengan nilai KHM 250 µg/mL dan KBM 500 µg/mL, serta rasio KBM/KHM sebesar 2 yang mengindikasikan sifat bakterisidal pada konsentrasi tinggi. Analisis LC-MS/MS mengidentifikasi 46 senyawa aktif, termasuk flavonoid, tanin, kumarin, terpenoid, dan asam lemak, yang berpotensi bekerja secara sinergis melalui mekanisme multi-target, seperti merusak membran sel, menghambat produksi toksin, dan mencegah pembentukan biofilm. Meskipun potensi ekstrak ini masih di bawah vankomisin, hasil ini menunjukkan prospek menjanjikan untuk pengembangan bahan alami sebagai agen pendamping atau sumber inspirasi antibiotik baru dalam menghadapi ancaman resistensi bakteri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cathartica A, Junando M, Sayoeti MF, Suri N. Narrative Review: Penggunaan Antibiotik Reserve Dalam Era Resistensi Antimikroba. *Sains Medisina*. 2025 Apr 20;3(4):131-8. <https://wpcpublisher.com/jurnal/index.php/sainsmedisina/article/view/663/535>
2. Nursifa AF, Hafiz MI, Amalia NS, Maulidina NF, Choironissa NS, Salma NN, Putri RN, Ringo RA, Puspita RS, Rosdiani R, Sopiah P. Mekanisme Escherichia coli dalam Patogenesis Infeksi Saluran Kemih: Literature Review. *Jurnal Penelitian Inovatif*. 2025 Jun 1;5(2):1496-506. <https://doi.org/10.54082/jupin.1480>
3. Issusilaningtyas E, Yulianto AN, Rochmah NN, Pertiwi Y, Faoziyah AR, Sari WY, Balfas RF. Teknologi Farmasi Bahan Alam. TOHAR MEDIA; 2024 Feb 26. https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=KSn7EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=3.%09Issusilaningtyas+E,+Yulianto+AN,+Rochmah+NN,+Pertiwi+Y,+Faoziyah+AR,+Sari+WY,+Balfas+RF.+Teknologi+Farmasi+Bahan+Alam.+TOHAR+MEDIA%3B+2024+Feb+26.&ots=-LmoY-gyak&sig=BSnoJUEoWMZzAtnnkpHN1wEsJ2M&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
4. Julaeha E. PEMANFAATAN MINYAK ASIRI LIMBAH KULIT JERUK NIPIS (CITRUS AURANTIFOLIA) UNTUK HAND SANITIZER SEBAGAI ANTIBAKTERI. DHARMAKARYA: Jurnal Aplikasi Ipteks untuk Masyarakat. 2023 Apr 9;12(1):7-13. <https://jurnal.unpad.ac.id/dharmakarya/article/view/29554/19726>
5. Pradita D, Pertiwi I, Limbong YS. Tinjauan Literatur: Mekanisme Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Purut (Citrus hystrix DC.). *Jurnal Indah Sains dan Klinis*. 2025 Apr 30;6(1):26-39. <https://doi.org/10.52622/jisk.v6i1.04>
6. Amanda SA. Aktivitas Antibakteri Eco-Enzyme Berbahan Dasar Buah Bergenus Citrus Terhadap Staphylococcus aureus (Doctoral dissertation, Uin Raden Intan Lampung). <https://repository.radenintan.ac.id/id/eprint/31169>
7. Berlina AY, Lumbangaol NY, Simanjuntak HA. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia (Christm) Swingle) Terhadap Staphylococcus aureus. *Herbal Medicine Journal*. 2023 Feb 28;6(1):15-20. <https://doi.org/10.58996/hmj.v6i1.77>
8. Abriyani E, Nurfadhilla F, Fariza W. Analisis Karakterisasi Senyawa Obat dan Identifikasi Menggunakan Metode Spektrometri Massa: Tinjauan Literatur. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*. 2024 Oct 31;10(20):270-84. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14280480>
9. R. I. Depkes, *Materia Medika*, 6th Edition, Ditjen POM, Jakarta, p. 297 (1995).
10. N.R. Farnsworth. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **55(3)**, 225(1996). DOI: [10.1002/jps.2600550302](https://doi.org/10.1002/jps.2600550302)
11. Taiwo F. Owoe, Olayinka Oyewale Ajani, Deborah K. Akinlabu and O. I. Ayanda. *Rasayan Journal of Chemistry*, **10(3)**, 907(2017), DOI: [10.7324/rjc.2017.1031712](https://doi.org/10.7324/rjc.2017.1031712)
12. Mangurana, W.O.I., Yusnaini, Y. and Sahidin, S., 2019. Analisis LC-MS/MS (Liquid Chromatograph Mass Spectrometry) dan metabolit sekunder serta potensi antibakteri ekstrak n-heksana spons Callyspongia aerizusa yang diambil pada kondisi tutupan terumbu karang yang berbeda di perairan teluk staring. *Jurnal biologi tropis*, 19(2), pp.131-141. DOI : [10.29303/jbt.v19i2.1126](https://doi.org/10.29303/jbt.v19i2.1126)
13. P. A. Z. Hasibuan, Yuandani, M. Tanjung, Y. A. Perangin-Angin, A. Prayoga, J. G. Ginting, Heliyon, 7(10), E08197(2021), DOI : [10.1016/j.heliyon.2021.e08197](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08197)
14. V. Nandhakumar, J. P. Gracia, J. P. Richard, N. Balasubramanian, G. Suganya, *Rasayan Journal of Chemistry*, 16(3), 1245(2023), DOI : [10.31788/RJC.2023.1638141](https://doi.org/10.31788/RJC.2023.1638141)

15. Herawati D, Ekawati ER, Yusmiati SN. Identification of saponins and flavonoids in lime (*Citrus aurantifolia*) peel extract. InProc. Int. Conf. Ind. Eng. Oper. Manag 2020 Aug (pp. 3661-3666).
16. Indriyani NN, Anshori JA, Permadi N, Nurjanah S, Julacha E. Bioactive components and their activities from different parts of *Citrus aurantifolia* (christm.) Swingle for food development. Foods. 2023 May 17;12(10):2036. <https://doi.org/10.3390/foods12102036>
17. Santoso JD, Prasetyaningsih A, Madyaningrana K. Potency of *Citrus reticulata* Peel Extract as Active Compound of NonAlcohol Based Gel Hand Sanitizer. Sciscitatio. 2020 Aug 28;1(2):79-86. <https://doi.org/10.21460/sciscitatio.2020.12.32>
18. Jeffrey J, Satari MH, Kurnia D. Antibacterial effect of lime (*Citrus aurantifolia*) peel extract in preventing biofilm formation. Journal of Medicine and Health. 2019 Aug 27;2(4). <https://doi.org/10.28932/jmh.v2i4.1841>
19. Liang X, Wang Y, Shen W, Liao B, Liu X, Yang Z, Chen J, Zhao C, Liao Z, Cao J, Wang P. Genomic and metabolomic insights into the selection and differentiation of bioactive compounds in citrus. Molecular Plant. 2024 Nov 4;17(11):1753-72. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2024.10.009>
20. Oyinloye EO, Murtala AA, Oladoja FA, Aderinola AA, Okunye LO, Saka SA, Abolarinwa JA, Kasumu OE, Osipitan LE. *Citrus aurantifolia* (Chrism.) Swingle Peel Extract attenuate nephrotoxicity induced by doxorubicin. Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine. 2024 Jun 1;11:100412. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2024.100412>
21. Loizzo MR, Tundis R, Bonesi M, Menichini F, De Luca D, Colica C, Menichini F. Evaluation of *Citrus aurantifolia* peel and leaves extracts for their chemical composition, antioxidant and anti-cholinesterase activities. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2012 Dec;92(15):2960-7. <http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.5708>
22. Anindita RA, Yolanda H, Inggriani M. Skrining Fitokimia dan Uji Antibakteri Senyawa Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Lemon (*Citrus limon* (L.) Osbeck) Terhadap *Staphylococcus aureus*. Jurnal Bioshell. 2022 Oct 30;11(2):100-12. <https://doi.org/10.56013/bio.v11i2.1644>
23. Frøland SS. Duel Without End: Mankind's Battle with Microbes. Reaktion Books; 2022 Jun 20. https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=2l9lEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=23.%09Fr%0C3%B8land+SS.+Duel+Without+End:+Mankind%E2%80%99s+Battle+with+Microbes.+Reaktion+Books%3B+2022+Jun+20.&ots=11uGnNd-1-&sig=sigScgRDdyU2Mxddg1gNUmBmlv0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
24. Mindawarnis M, Indrawati NR. Isolasi Senyawa Flavonoid Ekstrak Bunga Tumbuhan Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Dan Uji Aktivitasnya Terhadap Bakteri *Escherichia Coli*. Jurnal Kesehatan Farmasi. 2020:30-7. <https://doi.org/10.36086/jkpharm.v2i1.1767>
25. Pratiwi RD, Gunawan E. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia Amygdalina delile*) asal papua terhadap bakteri *staphylococcus aureus* dan *escherichia coli*. PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia). 2018 Dec 1:148-57. <https://doi.org/10.30595/pharmacy.v15i2.3493>