

Potensi Ekstrak Terpurifikasi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Sebagai Antioksidan Dan Antibakteri

Ika Buana Januarti*, Rina Wijayanti, Sri Wahyuningsih dan Zahrotun Nisa

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung

*email korespondensi : bjanuarti@unissula.ac.id

Abstrak: Salah satu tanaman asli Indonesia yang sudah dimanfaatkan secara empiris sebagai antiseptik, antikanker dan menyembuhkan infeksi adalah sirih merah. Aktivitas ini berasal dari senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin, dan minyak atsiri. Sirih merah diekstraksi purifikasi untuk menghilangkan zat-zat ballast yang dapat mempengaruhi kemampuan metabolit sekunder dalam menghasilkan aktivitas biologis. Tujuan penelitian yaitu mengetahui potensi antioksidan dan antibakteri ekstrak terpurifikasi daun sirih merah. Potensi antioksidan diuji dengan metode DPPH (*1,1 diphenyl-2-picrylhydrazyl*) yang menghasilkan nilai IC_{50} . Potensi antibakteri diuji melalui metode difusi sumuran. Hasil dari penelitian ini adalah ekstrak menunjukkan nilai IC_{50} 53,91 ppm. Hasil uji potensi antibakteri menunjukkan bahwa adanya hambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 pada konsentrasi ekstrak 50% dan 100%. Kesimpulan dari studi penelitian ini adalah ekstrak memiliki potensi antioksidan yang kuat dan antibakteri.

Kata kunci: Sirih merah; Ekstrak terpurifikasi; Antioksidan; Antibakteri

Abstract. Antioxidant and Antibacterial Potency of Purified Extract Red Betle Leaves (*Piper crocatum* Ruiz & Pav). One of Indonesian plants that has been used empirically as an antiseptic, anticancer and cure infection is red betel. This activity is derived from secondary metabolites of alkaloids, flavonoids, saponins, and essential oils. Red betel was extracted and purified to remove ballast substances that could affect the ability of secondary metabolites in producing biological activity. The purpose of this study was to determine the antioxidant and antibacterial potential of purified red betel leaf extract. Testing the antioxidant activity using the DPPH method (*1,1 diphenyl-2-picrylhydrazyl*). Antibacterial potential was tested through the diffusion well method. The results are purified extracts of red betel leaves have a strong antioxidant activity indicated by IC_{50} values of 53.91 ppm. The antibacterial potential test showed that extract concentrations of 50% and 100% could inhibit the growth of *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. The conclusion was the purified extract of red betel leaf has strong potential as an antioxidant and antibacterial.

Keywords: Red betel; Purified extract; Antioxidant; Antibacterial

1. Pendahuluan

Masyarakat Indonesia telah menggunakan sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) secara empiris sebagai pengobatan dengan cara merebus bersama dengan air. Adapun penelitian tentang daun sirih merah yang disari dengan pelarut polar antara lain oleh Fimani, Azizahwati and Mun'im (2010), Safithri and Fahma (2008) dan Wicaksono *et. al.* (2009)

yang menyatakan bahwa sirih merah mempunyai aktivitas farmakologi sebagai antiseptik, antihiperqlikemia dan antikanker. Fimani, Azizahwati and Mun'im (2010) membuktikan bahwa infusa daun sirih merah memiliki sifat antiseptik dengan memberikan persentase penyembuhan luka pada konsentrasi 10-40%. Menurut Safithri and Fahma (2008) dekokta sirih merah dapat menurunkan kadar gula darah hingga 10-38% pada hewan tikus. Ekstrak metanol daun sirih merah konsentrasi 44,25 ppm juga berpotensi sebagai antikanker karena dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara T47D sebesar 50% secara in vitro (Wicaksono *et. al.*, 2009).

Sirih merah telah diteliti oleh Rachmawati Sutji and Ciptati (2011); Kusuma, Tjitraresmi and Susanti (2017); Nisa, Nugroho and Hendrawan (2014) mempunyai metabolit alkaloid, flavonoid, tanin dan minyak atsiri dengan aktivitas sebagai antioksidan dan antibakteri. Fenol dan flavonoid mempunyai kemampuan menangkap radikal bebas karena strukturnya terdiri atas cincin benzen berjumlah lebih dari satu (Omojate *et al.*, 2014). Polifenol yang terkandung di dalam sirih merah juga bersifat antibakteri karena dapat menghambat aktivitas enzim di bakteri dan menginaktivasi protein di permukaan sel (Erviana and Purwono, 2011).

Permasalahan lain muncul apabila mengekstraksi daun yaitu masih terdapatnya zat-zat ballast seperti klorofil yang bersifat non polar sehingga dapat mempengaruhi aktivitas biologis, oleh karena itu diperlukan proses purifikasi (Widyaningtias, Y. and Paramita, 2014). Klorofil cenderung bersifat non-polar apabila dilarutkan dalam pelarut organik sehingga digunakan n-heksan untuk menarik serta etil asetat untuk membersihkan kandungan senyawa fitokimia lain yang bersifat semi polar. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan antibakteri ekstrak terpurifikasi daun sirih merah. Aktivitas antioksidan diuji dengan metode DPPH (*1,1 diphenyl-2-picrylhydrazyl*) dan aktivitas antibakteri dengan metode difusi sumuran.

2. Bahan dan Metode

Bahan yang digunakan antara lain daun sirih merah, DPPH (ALDRICH), etanol pro analis (MERCK), akuades, metanol pro analis (99%, MERCK), n-heksan pro analis (99%, MERCK), etil asetat pro analis (MERCK), H₂SO₄ (99%, MERCK), HCl (99%, MERCK), pereaksi Meyer, pereaksi Dragendrof, FeCl₃(MERCK), kuersetin (99%, SIGMA), rutin (99%, SIGMA), NaOH (MERCK), AlCl₃ (99%, MERCK), vitamin C (99%, ALDRICH), silika gel F₂₅₄ (MERCK), media MHA (Mueller Hinton Agar), bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. Alat yang dipakai dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Shimadzu), rotary evaporator (Heidolph), tabung reaksi (Pyrex), labu ukur (Pyrex), erlenmeyer (Pyrex),

gelas beker (Pyrex), pipet ukur (Pyrex), pipet volume (Pyrex), corong (Pyrex), corong pisah (Pyrex), waterbath (Memmert), spektrofotometri UV-Vis (Thermo Scientific), gelas ukur (Pyrex), *moisture analyzer* (Shimadzu), mikropipet (Socorex).

2.1. Determinasi tanaman sirih merah

Tanaman sirih merah dicek identitas taksonominya melalui proses determinasi di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Jurusan Biologi-Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang.

2.2. Pembuatan ekstrak terpurifikasi daun sirih merah (EPSM)

Daun segar sebanyak lima kilogram didapatkan dari daerah Gunungpati, Kota Semarang, Provinsi Jawa Tengah. Daun kemudian disortasi, dicuci dan dikeringkan dengan lemari pengering suhu 40°C hingga kering sempurna selama 3 hari. Proses pengeringan menghasilkan 700gram daun kering. Daun kering diekstraksi dengan metode digesti menggunakan 5,25 L akuades. Ekstrak kental sebanyak 80,89 gram didapatkan melalui proses penguapan filtrat hasil ekstraksi menggunakan alat *rotary evaporator* dan waterbath. Purifikasi ekstrak menggunakan metode ekstraksi cair-cair dengan alat corong pisah. 1 bagian ekstrak dan 2 bagian n-heksan dipurifikasi menggunakan pelarut n-heksan kemudian hasil ekstrak tak larut n-heksan dipurifikasi kembali dengan etil asetat (perbandingan 1 bagian ekstrak dan 2 bagian etil asetat). Bagian ekstrak tak larut etil asetat diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* dan *waterbath* hingga didapatkan 10,06 gram ekstrak. Ekstrak kental ini disebut dengan EPSM (ekstrak terpurifikasi daun sirih merah).

2.3. Pengujian kualitatif dan kuantitatif ekstrak terpurifikasi daun sirih merah (EPSM)

EPSM diuji kandungan metabolit sekunder flavonoid, saponin, tanin dan fenol secara kualitatif dengan metode tabung (Fitriyani *et al.*, 2011). Pada metode tabung, identifikasi flavonoid menggunakan magnesium dan HCl pekat, identifikasi saponin menggunakan air hangat kemudian dikocok untuk diamati terbentuknya busa stabil selama 5-30 menit dan jika ditambah HCL 1 N maka tetap terdapat busa, identifikasi tanin menggunakan pereaksi FeCl₃ dan identifikasi fenol dengan pereaksi akuades dan beberapa tetes larutan FeCl₃. Analisis kuantitatif flavonoid menggunakan metode (Chang *et al.*, 2002).

2.4. Pengujian aktivitas antioksidan

Sampel dari larutan baku EPSM dan vitamin C disiapkan sebanyak lima konsentrasi yang berbeda. Setiap konsentrasi diambil 1 mL dan ditambah dengan 3 mL larutan induk DPPH. Langkah selanjutnya adalah mengukur absorbansi sampel EPSM dan vitamin C menggunakan instrumen Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 518 nm. Hasil absorbansi dari pengukuran dihitung persentase inhibisi menggunakan rumus persamaan 1.

$$\% \text{ inhibisi} = \left(1 - \frac{\text{abs sampel}}{\text{abs kontrol}} \right) \times 100\%$$

Persamaan 1. Persamaan pengukuran persentase inhibisi pengujian aktivitas antioksidan

Persamaan regresi linier dihitung dengan memasukkan seri konsentrasi (ppm) sebagai X dan persen inhibisi (%) sebagai Y sehingga diperoleh persamaan: $Y = bx + a$. Nilai X diganti menjadi 50 untuk memperoleh nilai IC_{50} sehingga didapatkan konsentrasi EPSM yang mampu meredam 50% radikal bebas DPPH.

2.5. Pengujian aktivitas antibakteri

Suspensi bakteri *Staphylococcus epidermidis* sejumlah 10^8 koloni/mL diratakan pada media MHA yang selanjutnya diinkubasi selama 24 jam pada suhu $37^{\circ}C$ Kursia *et al.* (2016) dan hari berikutnya dibuat sumuran. 20 μ L EPSM dimasukkan pada masing-masing sumuran dengan konsentrasi 1,56%, 3,13%, 6,25%, 12,5%, 25%, 50% dan 100% secara aseptis. Kontrol positif adalah 30 μ L larutan eritromisin dan sebagai kontrol negatif digunakan akuades. Cawan petri yang telah diisi ekstrak dan kontrol selanjutnya diinkubasi pada suhu $37^{\circ}C$ selama 1x24 jam. Hari berikutnya kemudian diamati dan diukur diameter zona hambat yang terbentuk menggunakan jangka sorong (Juliantina *et al.*, 2008; Kursia *et al.*, 2016).

2.6. Analisis data

Data hasil penelitian antara lain kandungan senyawa fitokimia EPSM, kadar flavonoid EPSM, nilai IC_{50} dan zona hambat. Penetapan kadar flavonoid menggunakan persamaan regresi linier kurva baku seri kadar versus absorbansi standar kuersetin dengan memperhitungkan faktor pengenceran. Nilai IC_{50} dihitung dengan regresi linier. Data zona hambat dihitung dari diameter penghambatan EPSM pada media MHA yang telah diinokulasi *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Determinasi tanaman sirih merah

Hasil determinasi menyatakan bahwa tanaman yang digunakan untuk penelitian benar-benar sirih merah. Identitas tanaman yaitu kelas Magnoliopsida, famili Piperaceae, genus Piper dan spesies *Piper crocatum* Ruiz & Pav.

3.2. Pengujian kualitatif ekstrak terpurifikasi daun sirih merah

Hasil pengujian kualitatif EPSM menggunakan metode tabung dapat dilihat pada tabel 1. Kandungan yang dimiliki oleh ekstrak terpurifikasi daun sirih merah berdasarkan metode tabung adalah flavonoid, saponin, tanin dan fenol. Adanya senyawa flavonoid karena terjadi perubahan warna kuning setelah penambahan pereaksi serbuk Mg dan HCl pekat (Nafisah *et al.*, 2014). EPSM juga mengandung saponin ditunjukkan dengan adanya buih yang stabil

setinggi 3 cm selama 5 menit dan dengan penambahan HCl tetap terlihat adanya busa. Kandungan tanin di dalam EPSM juga ditandai dengan perubahan warna EPSM dari hijau menjadi hijau kehitaman setelah ditambahkan FeCl_3 . EPSM juga mengandung senyawa fenol karena setelah ditambahkan FeCl_3 dan akuades menjadi berwarna hijau kehitaman. Hal ini sesuai dengan penelitian dari (Safithri and Fahma, 2008) bahwa sirih merah yang diekstraksi dekoksasi menggunakan pelarut air mengandung senyawa alkaloid, flavonoid dan tanin. Penggunaan pelarut akuades juga memiliki pertimbangan untuk menyari senyawa fitokimia yang bersifat polar seperti fenol dan flavonoid karena senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antibakteri (Erviana and Purwono, 2011; Rinanda and Alga, 2012; Omojate *et al.*, 2014).

Tabel 1. Hasil uji kualitatif ekstrak terpurifikasi daun sirih merah menggunakan metode tabung

Golongan Senyawa	Pereaksi	Hasil warna	Keterangan
Flavonoid	Mg, HCL pekat	Kuning	Positif
Saponin	Akuades	Terdapat busa	Positif
Tanin	FeCl_3	Hijau kehitaman	Positif
Fenol	FeCl_3 , Akuades	Hijau kehitaman	Positif

3.3. Pengujian aktivitas antioksidan ekstrak terpurifikasi daun sirih merah (EPSM)

Metode yang digunakan adalah DPPH karena proses pengerjaannya cepat, peka, dan menggunakan radikal sintetik DPPH yang stabil dan larut dalam pelarut polar (Riyanto and Rohman, 2005). Molekul Difenil Pikril Hidrazil akan bereaksi dengan atom hidrogen dari satu molekul komponen sampel sehingga terbentuk senyawa Difenil Pikril Hidrazin yang akan memunculkan nilai absorbansi. Semakin kecil konsentrasi larutan DPPH maka intensitas warna DPPH akan berubah dari ungu ke kuning (Zuhra, Tarigan and Sihotang, 2008).

Hasil pengujian aktivitas antioksidan adalah nilai IC_{50} yaitu konsentrasi EPSM yang dapat menangkap 50% radikal bebas dibandingkan kurva baku dari vitamin C melalui persamaan regresi linier (Rohman, A. *et al.*, 2006). IC_{50} EPSM adalah $53,9152 \pm 0,92$ ppm, dengan pembanding senyawa antioksidan sangat kuat yaitu vitamin C yang mempunyai nilai IC_{50} $3,8499 \pm 0,04$ ppm. adalah Nilai IC_{50} EPSM bernilai 50-100 ppm artinya ekstrak memiliki aktivitas antioksidan kuat (Yati and Candra, 2018). Aktivitas antioksidan EPSM lebih kecil 14 kali dibandingkan vitamin C dengan menggunakan metode DPPH.

Kemampuan EPSM menghambat radikal bebas tidak dapat dilepaskan dari kandungan senyawa fitokimia yang sudah diuji yaitu flavonoid, saponin, tanin dan fenol. Flavonoid mempunyai konfigurasi cincin B hidroksil yang dapat menangkap ROS dan RNS karena

mendonorkan hydrogen dan elektronnya menjadi radikal hidroksil, peroksil dan peroksinitrit, menstabilkan radikal-radikal tersebut dan memberikan peningkatan kestabilan relatif radikal flavonoid. Mekanisme antioksidan flavonoid antara lain menghambat enzim monooksigenase, glutathion S-transferase, NADH oksidase, mitokondrial suksinoksidase yang berperan dalam pembentukan ROS, menangkap ROS dan melindungi pertahanan antioksidan (Kumar and Pandey, 2013). Senyawa flavonoid dan tanin akan menstabilkan radikal bebas DPPH dengan cara memberikan atom hidrogennya sehingga menjadi DPPH-H diamagnetik (Rachmawati and Ciptati, 2011)

3.4. Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak terpurifikasi daun sirih merah (EPSM)

Diameter penghambatan EPSM terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228 dapat dilihat pada tabel 2. Perbedaan variasi konsentrasi EPSM menunjukkan perbedaan diameter hambatan pertumbuhan. Kenaikan konsentrasi EPSM diikuti dengan kenaikan nilai diameter hambatan pertumbuhan bakteri. Diameter hambatan EPSM konsentrasi 50% sebesar 5,63 mm dan 100% sebesar 9,2 mm, artinya aktivitas antibakteri EPSM termasuk dalam klasifikasi sangat lemah (Greenwood, 1995).

Faktor-faktor yang mempengaruhi perbedaan diameter hambatan pertumbuhan EPSM antara lain perbedaan konsentrasi EPSM yang menunjukkan besarnya kandungan zat aktif antibakteri yang dimiliki oleh EPSM (Effa and Puetri, 2015), perbedaan volume yang dimasukkan pada sumuran, kecepatan difusi zat aktif dalam EPSM, waktu inkubasi dan interaksi antara zat aktif antibakteri dengan media agar.

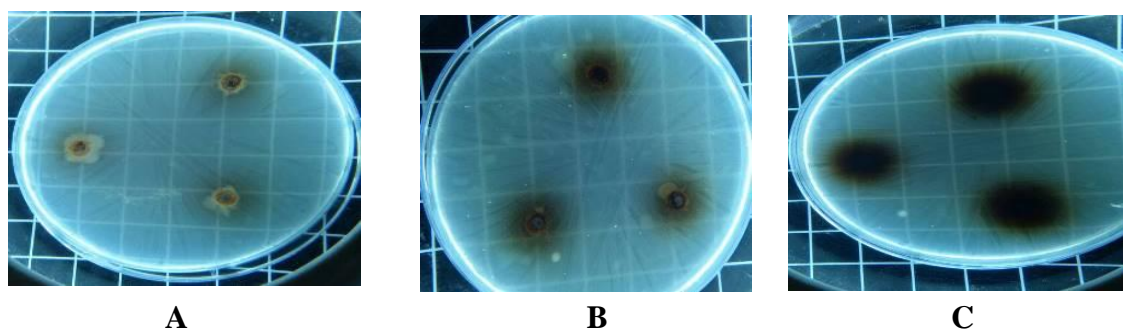
EPSM mengandung metabolit sekunder flavonoid, saponin, tanin dan fenol yang dapat berdifusi sehingga membentuk zona jernih di sekitar daerah pertumbuhan bakteri *S. epidermidis*. Zona jernih dihitung sebagai diameter hambatan pertumbuhan seperti tercantum pada gambar 2. Flavonoid akan mengikat protein ekstraseluler bakteri melalui ikatan hidrogen dan ikatan kovalen sehingga terbentuk kompleks yang akan mengganggu fungsi dinding sel bakteri, menginaktivasi adesi mikroba, enzim, protein transport sel, dan keempatnya (Kumar and Pandey, 2013).

Berdasarkan penelitian dari (Rinanda and Alga, 2012) saponin juga mempunyai mekanisme sebagai antibakteri karena memiliki molekul hidrofilik dan molekul yang dapat mengencerkan lipid atau lipofilik, sehingga menurunkan tekanan sel permukaan. Tanin bersifat antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks dengan enzim atau substrat sehingga mengganggu membran sel. Senyawa fenol juga bersifat antibakteri karena mempunyai gugus hidroksil dan karbonil yang dapat berinteraksi dengan sel bakteri melalui

ikatan hydrogen sehingga mengkoagulasi protein dan membran sel bakteri dan menyebabkan bakteri menjadi lisis (Erviana and Purwono, 2011; Rachmawaty *et al.*, 2018).

Tabel 2. Hasil Uji Diameter Hambatan Pertumbuhan pada Bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228. Kontrol positif (eritromisin), kontrol negatif (akuades), EPSM 25% (K1), EPSM 50% (K2), EPSM 100% (K3).

	Kontrol positif (mm)	Kontrol negatif (mm)	Diameter hambatan pertumbuhan (mm)		
			K1	K2	K3
Mean	38,07	0,00	0,00	5,63	9,2
SD	0,90	0	0	0,25	0,5



Gambar 2. Diameter penghambatan pada bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228. Kontrol negatif akuades (A), EPSM konsentrasi 50% (B), EPSM konsentrasi 100% (C)

Ekstrak terpurifikasi sirih merah berdasarkan uji kualitatif metode tabung memiliki kandungan flavonoid, saponin, tanin dan fenol. Dari hasil penelitian di atas, EPSM berpotensi antioksidan kuat dan antibakteri akan tetapi belum dilakukan uji kuantitatif senyawa fitokimia yang berperan sebagai antioksidan dan antibakteri.

4. Kesimpulan

Ekstrak terpurifikasi daun sirih merah memiliki nilai IC_{50} 53,91 ppm artinya ekstrak memiliki potensi antioksidan yang kuat. Hasil uji antibakteri juga menunjukkan bahwa pada konsentrasi ekstrak 50% dan 100% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus epidermidis*. Dari hasil di atas dapat disimpulkan bahwa EPSM memiliki potensi sebagai antioksidan dan antibakteri terhadap *Staphylococcus epidermidis*.

Ucapan Terimakasih

Penulis ucapkan terimakasih kepada Prodi Farmasi Universitas Islam Sultan Agung, mahasiswa dan teknisi laboratorium yang membantu di dalam pendanaan, pengerjaan hingga mendapatkan hasil penelitian.

Daftar Pustaka

- Chang, C.C., Yang, M.H., Wen, H.M., Chern, J.C. (2002). Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), pp.178-182.
- E., Effa and Puetri, N. R. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L.) Terhadap Pertumbuhan Staphylococcus aureus dari Penderita Faringitis. SEL, Jurnal Penelitian Kesehatan, 2 (2), pp. 57–65.
- Erviana, R. and Purwono, S. (2011). Active Compounds Isolated From Red Betel (Piper crocatum Ruiz & Pav) Leaves Active Against Streptococcus Mutans Through Its Inhibition Effect On Glucosyltransferase Activity. *Journal of Medical Science*, 43(2), pp. 71–78.
- Fimani, A., Azizahwati and Mun'im, A. (2010). Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah (Piper cf.fragile, Benth) Secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka Pada Tikus Putih Jantan Yang Dibuat Diabetes. *Skripsi*. Universitas Indonesia.
- Fitriyani, A., Lina, W., Siti, M., and Nuri. (2011). Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav) Pada Tikus Putih. *Majalah Obat Tradisional*, 16 (1) ,pp.34-42.
- Greenwood. (1995). *Antibiotics, Susceptibility (Sensitivity) Test Antimicrobial and Chemotherapy*. Mc Graw Hill Company. USA.
- Juliantina, F.R., Citra, D.A., Nirwani, B., Nurmasitoh, T. and Bowo, E.T. (2008). Manfaat sirih merah (Piper crocatum) sebagai agen anti bakterial terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 10, p. 10.
- Kumar, S. and Pandey, A. K. (2013). *Chemistry and Biological Activities of Flavonoids : An Overview*
- Kursia, S. Lebang, J.S., Nursamsiar, N. (2016). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Sirih Hijau (Piper betle L.) terhadap bakteri Staphylococcus epidermidis. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 3 (2), pp. 1–6.
- Kusuma, S. A. F., Tjitraesmi, A. and Susanti, G. (2017). Antibacterial Effect Of Red Piper betel Leaf (Piper crocatum Ruiz & A Pav.) Ethanol Extracts To Lactobacillus Acidophilus And L. Bifidus Growth Inhibition. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10 (14), p. 65.
- Nafisah, M., Tukiran, Suyatno, Hidayati, N. (2014). Phytochemical Screening Test On hexan, Chloroform and Methanol Extracts of Patikan Kebo (Euphorbiae hirtae). *Prosiding Seminar Nasional Kimia*, pp.279-286.
- Nisa, G.K., Nugroho, W.A. and Hendrawan, Y. (2014). Ekstraksi Daun sirih Merah (Piper crocatum) Dengan Metode Microwave Assisted Extraction. *Jurnal Bioproses Komoditas Tropis*, 2 (1), pp. 72–78.
- Omojate, G.C, Felix, E., Agustina J. and Christopher E. (2014). Mechanisms of Antimicrobial Actions of Phytochemicals against Enteric Pathogens – A Review. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 2 (2), pp. 77–85.

- Rachmawati Sutji, I. and Ciptati. (2011). Isolasi Senyawa Antioksidan dari Daun Sirih Merah (Piper Crocatum). *Prosiding Simposium Nasional Inovasi Pembelajaran dan Sains*, pp. 22–23.
- Rachmawaty, F.J. Akhmad, M.M., Pranacipta, S.H., Nabila Z., and Muhammad, A. (2018). Optimasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (Piper crocatum) sebagai Antibakteri terhadap Bakteri Staphylococcus Aureus. *Mutiara Medika, Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 18(1), pp. 13–19.
- Rinanda, T. and Alga, D. M. (2012). Antibacterial Activity Of Red Betel (Piper crocatum) Leaf Methanolic Extracts Against Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. *Proceedings of The Annual International Conference Syiah Kuala University*, 2(1), pp. 22–24.
- Riyanto, S. and Rohman, A. (2005). Daya antioksidan ekstrak etanol Daun Kemuning (Murraya paniculata (L) Jack) secara in vitro Antioxidant potency of ethanolic extract of Kemuning. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(3), pp. 136–140.
- Rohman, A., Riyanto, S., and Utari, D. (2006). Aktivitas Antioksidan, Kandungan Fenolik Total dan Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Etil Asetat Buah Mengkudu Serta Fraksi-fraksinya. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(3), pp. 136–142.
- Safithri, M., Fahma, F. (2008). Potency of Piper crocatum Decoction as an Antihyperglycemia in Rat Strain Sprague dawley. *HAYATI Journal of Biosciences. Institut Pertanian Bogor*, 15(1), pp. 45–48.
- Wicaksono B.D., Handoko, Y.A., Arung ET., Kusuma IW., Yulia D., Pancaputra A.N, and Sandra, F. (2009). Antiproliferative Effect Of The Methanol Extract of Piper crocatum Ruiz&Pav Leaves On Human Breast (T47D) cells in-vitro. *Tropical Journall of .Pharmaceutical Research*, 8(4), pp.345-352
- Widyaningtias, Y. and Paramita. (2014). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Terpurifikasi Daun Sirih Hijau (Piper betle L.) Terhadap Bakteri Propionibacterium acnes. *Jurnal Farmasi Udayana*, pp. 50–53.
- Yati, S.J. and Candra, I.N. (2018). Potensi Aktivitas Antioksidan Metabolit Sekunder Dari Bakteri Endofit Pada Daun Moringa oleifera L. *ALOTROP*, 2 (1), pp. 82–87.
- Zuhra, C. F., Tarigan, J. B. and Sihotang, H. (2008). Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid Dari Daun Katuk (Sauropus androgunus (L) Merr.),. *Jurnal Biologi Sumatra*, 3(1), pp. 10–13.

