

Systematic Review: Skrining Aktivitas Anti Quorum sensing Tumbuhan Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*

Estu Retnaningtyas Nugraheni^{1*}, Anindita Aulianisa W¹ dan Artini Pangastuti²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

²Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

*email korespondensi: estu_rn@staff.uns.ac.id

Diterima 18 Agustus 2022, Disetujui 13 Maret 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: *Multi Drug Resistance* (MDR) yang ditunjukkan *Pseudomonas aeruginosa* salah satunya dilatar belakangi oleh faktor virulensi seperti Las A, Las B dan formasi biofilm. Proses produksi ini dikontrol oleh sistem komunikasi quorum sensing (QS), sehingga penghambatan QS berpotensi mencegah resistansi lebih lanjut. Fitokomponen telah dilaporkan memiliki aktivitas anti QS, tetapi belum terdapat *review* yang merangkum laporan tersebut secara sistematis dan komprehensif. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi dan menyediakan rujukan berkualitas tentang aktivitas anti QS tumbuhan terhadap *P. aeruginosa* yang memenuhi parameter tertentu dalam bentuk *Systematic Review*. *Systematic Review* ini mengikuti permodelan PRISMA, analisis data menggunakan meta-sintesis-meta-agregasi, dan pencarian *paper* di 3 database (Pubmed, Scencedirect, Scopus) menggunakan kata kunci *Pseudomonas aeruginosa AND Quorum sensing AND Plants*. *Paper* berjumlah 26 *paper* lolos saring yang memuat informasi terkait 18 famili (25 genus dan 28 spesies), 11 jenis organ tumbuhan, 3 jenis metode purifikasi, 4 jenis aktivitas anti QS dan 21 jenis fitokomponen yang dilaporkan menunjukkan aktivitas anti QS terhadap bakteri *C. violaceum* dan *P. aeruginosa*. Data yang tersedia dari 26 *paper* menunjukkan 9 laporan menyajikan data aktivitas anti QS relatif tinggi. Laporan tersebut terbagi menjadi 3 tingkat metode purifikasi yaitu isolat petroleum eter-etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan phytosterol, fraksi etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan flavonoid, dan ekstrak dengan pelarut metanol yang menghasilkan fitokomponen golongan terpenoid dan turunannya.

Kata kunci: *Pseudomonas aeruginosa*; quorum sensing; resistansi; tumbuhan

Abstract. Systematic Review: A Screening of Anti Quorum sensing Activity in Plants Against *Pseudomonas aeruginosa*. Multi Drug Resistance (MDR) in *Pseudomonas aeruginosa* has been reported to be caused by its ability to produce virulence factors including Las A, Las B, and Biofilm formation which managed by communication system known as Quorum sensing (QS), hence the inhibition of said system potentially capable to prevent farther antibiotic resistance. Phytocompounds widely reported to exhibit anti QS activities, however there is yet a Systematic and comprehensive review in this matter. This study aims to identify and to provide robust references for plant's anti QS activities against *P. aeruginosa* that meet certain parameters in the form of Systematic Review (SR). This SR following PRISMA models and using the meta synthesis-meta aggregation approach. Search of *papers* conducted in 3 databases (Pubmed, Scencedirect, Scopus) by using specific keywords which are *Pseudomonas aeruginosa AND Quorum sensing AND Plants*. There are 26 *papers* meet the criteria and yielding data of 18 families (28 species), 11 types of plant organs, 3 types of purification methods, 4 types of anti QS activities and 21 types of active phytocompounds which reported to have anti QS activities against *C. violaceum* and *P. aeruginosa*. Result showed 9 reports that

possessed relatively high activity which can be divided into Petroleum Ether-Ethyl acetate isolate with phytosterol as main contains, ethyl acetate fraction with flavonoid as main contains, and methanol extract with terpenoid and its derivate as main contains.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; quorum sensing; resistance; plants

1. Pendahuluan

Resistensi antibiotik adalah masalah besar yang dapat dilihat pada beberapa jenis bakteri (Fajriyanti *et al.*, 2021). Fenomena ini terlihat baik pada bakteri gram positif maupun gram negatif. Sebagai contoh adalah *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp.*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Data penelitian di Eropa tahun 2000-2004 dari total 135.000 isolat klinis Non typhoid-Salmonella, 15% diantaranya menunjukkan fenotip *Multi Drug Resistance* (MDR), sedangkan pada tahun 2012, sebanyak 12,9% isolat *P. aeruginosa* menunjukkan fenotip MDR (Rossolini *et al.*, 2014; Eng *et al.*, 2015; Botelho *et al.*, 2019). Hal ini pada akhirnya menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas manusia karena infeksi bakteri (Maulana *et al.*, 2020).

Resistensi bakteri dapat dipicu oleh berbagai macam faktor, di antaranya adalah ketidak-tepatan pemberian jenis, dosis dan frekuensi antibiotik, serta turunnya suseptibilitas atau kerentanan bakteri terhadap antibiotik. Penurunan suseptibilitas ini salah satunya dapat disebabkan oleh kemampuan bakteri dalam membentuk biofilm dan faktor virulensi, suatu mekanisme yang dikontrol oleh sistem yang dikenal sebagai quorum sensing (QS). Sistem ini umum ditemukan pada bakteri, seperti pada *P. aeruginosa*, yaitu bakteri yang dikenal memiliki berbagai taktik untuk menghindari efek bakteriosidal dan bakteriostatik antibiotik. Beragam taktik ini menjadi alasan *P. aeruginosa* menunjukkan fenotip MDR yang artinya bakteri ini resistan terhadap setidaknya tiga atau lebih antibiotik (Adonizio, 2008; Gökalsin *et al.*, 2019; Negara, 2014; Ochoa *et al.*, 2013; Raakhee & Rao, 2014).

Quorum sensing (QS) adalah sistem komunikasi antar sel berdasar populasi (Ma'rufah *et al.*, 2013). Ketika suatu ambang populasi tercapai, QS akan mengubah berbagai macam ekspresi gen, salah satunya adalah ekspresi gen faktor virulensi yang mendukung keberhasilan infeksi (Ganesh & Rai, 2018). Faktor-faktor virulensi yang dihasilkan dari proses QS di antaranya seperti pembentukan faktor immunoevasion, pompa effluks, produksi toksin, produksi Las B elastase, produksi Las A protease, serta pembentukan biofilm (Ma'rufah *et al.*, 2013; Ganesh & Rai, 2018). Las B elastase mampu mendegradasi sejumlah komponen sistem imun bawaan maupun adaptif, Las A protease mampu mengganggu ephitelial barrier, sedangkan matriks biofilm 1000 kali lebih melindungi bakteri dari paparan antibiotik dibandingkan sel bakteri dalam bentuk planktonik. (Vasavi *et al.*, 2014; Ganesh & Rai, 2018; Rajkumari *et al.*, 2018;

Baloyi *et al.*, 2021). QS menjadikan sebagai target dalam pencegahan resistansi telah menjadi perhatian banyak peneliti.

Investigasi ilmiah membuktikan bahwa sistem QS dapat diganggu menggunakan senyawa sintetik maupun alami seperti fitokomponen (Vasavi *et al.*, 2014). Senyawa dengan kemampuan tersebut dikenal dengan sebutan agen anti QS, sebagai contoh adalah komponen quercetin yang dikandung *Centella asiatica* dan *Senna alata*. Agen anti QS dapat menghambat sistem QS dengan beberapa cara di antaranya adalah penghambatan kompetitif, pengikatan sinyal, degradasi molekul sinyal, dan penghambatan di *precursor* atau penghambatan sistem regulasi gen (Adonizio, 2008; Rekha *et al.*, 2017; Vasavi *et al.*, 2016). Penelitian primer yang melaporkan aktivitas anti QS tumbuhan jumlahnya cukup banyak, tetapi belum ditemukan *review* yang melaporkan secara sistematis dan komprehensif misalnya dalam bentuk *Systematic Review*. Hal ini berdasarkan pencarian di sejumlah database seperti Cochrane Database *Systematic Review* 2021, PubMed, Science Direct dan Scopus. *Review* yang membahas aktivitas anti QS tumbuhan di database tersebut umumnya masih berupa *Narrative Review* dan tidak spesifik membahas aktivitas anti QS tumbuhan terhadap bakteri *P. aeruginosa*.

Systematic Review dengan judul '*Systematic Review: Skrining Aktivitas Anti Quorum sensing Tumbuhan Terhadap Pseudomonas aeruginosa*' disusun berdasarkan dari uraian diatas. *Review* ini melaporkan tentang klasifikasi taksonomi tumbuhan, jenis organ tumbuhan dan metode purifikasi, laporan terkait aktivitas anti QS tumbuhan (terbatas pada penghambatan violacein dan penghambatan Las A atau Las B atau formasi biofilm) serta fitokomponen aktif dari sampel tumbuhan yang dilaporkan. Diharapkan SR ini bisa menjadi rujukan dan acuan yang layak bagi para peneliti untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait aktivitas anti QS tumbuhan-tumbuhan tersebut di dalam SR ini.

2. Metode

Penelitian ini berupa studi observasional dalam bentuk *Systematic Review* (SR) yang bertujuan menyediakan acuan informasi berkualitas terkait tumbuhan yang teruji memiliki aktivitas anti QS terhadap bakteri *P. aeruginosa*. Penelitian dilaksanakan dengan penentuan latar belakang penelitian, perumusan pertanyaan penelitian menggunakan metode PICO dan penyusunan strategi pencarian *paper* mengikuti permodelan PRISMA, dalam hal ini pencarian dibatasi pada 3 database yaitu *PubMed*, *Science Direct*, dan *Scopus* dengan kata kunci yang telah disusun dengan pendekatan PICO seperti dalam perumusan pertanyaan penelitian (Tabel 1) (Wright *et al.*, 2007; Perry & Hammond, 2002; Siswanto, 2012).

Kata kunci disusun dengan bantuan Boolean Operators menjadi *Pseudomonas aeruginosa* AND Quorum sensing AND Plants. Metode penyeleksian *paper* menggunakan kriteria inklusi

dan eksklusi. Metode inklusi yang digunakan adalah aktivitas anti QS oleh tumbuhan obat; berbahasa inggris; *open access*; dan terbitan tahun 2011-2021. Metode eksklusi yang digunakan adalah judul dan abstrak *paper* yang tidak relevan; adanya duplikasi *paper*, dalam artian jika terdapat *paper* duplikasi atau ganda, maka hanya satu *paper* yang akan digunakan; *paper* tidak memenuhi parameter kualitas *paper* yang ditentukan, seperti tidak menyertakan informasi dasar tumbuhan seperti asal-usul perolehan tumbuhan atau informasi taksonomi tumbuhan sekurang-kurangnya spesies tumbuhan; tidak menyebutkan jenis organ tumbuhan dan metode purifikasi yang digunakan dalam pengujian; tidak melakukan pengujian penghambatan violacein terhadap *Chromobacterium violaceum* dan penghambatan Las A, atau Las B atau formasi biofilm terhadap *P. aeruginosa*; dan Tidak menyertakan daftar komponen kimia/zat aktif tumbuhan. Metode eksklusi selanjutnya yaitu penilaian kualitas *paper* menggunakan *critical appraisal* Young and Solomon; ekstraksi data; sintesis hasil dengan metode meta sintesis-meta agregasi dan penyajian hasil.

Tabel 1. Kata kunci berdasarkan pendekatan PICO dalam perumusan pertanyaan penelitian.

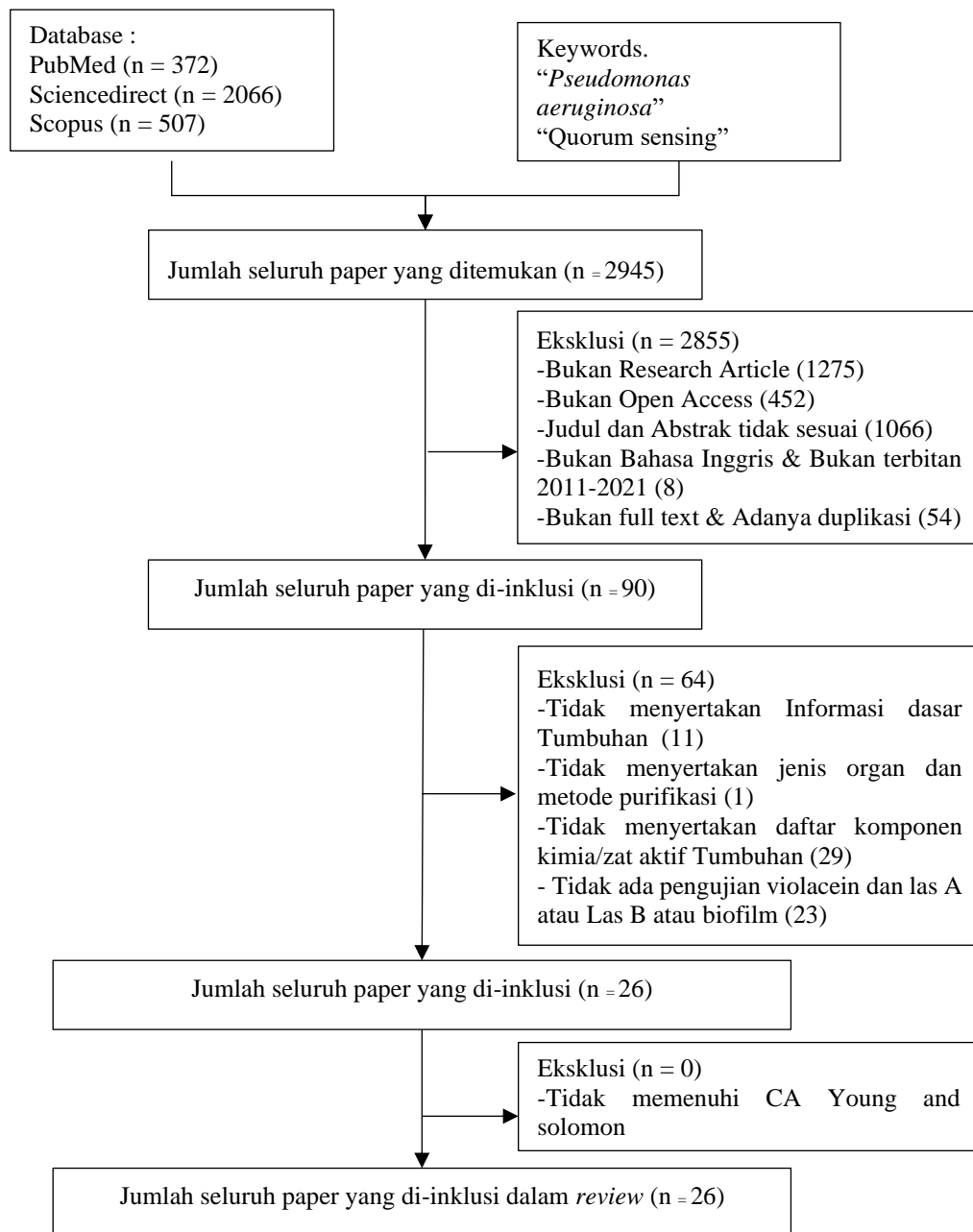
PICO	Keterangan
P (<i>population/problem</i>)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
I (<i>intervention</i>)	Uji aktivitas anti QS
C (<i>comparison</i>)	Senyawa antibiotic
O (<i>outcome</i>)	Tumbuhan dengan aktivitas anti QS terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

3. Hasil dan Pembahasan

Proses skrining sampai penilaian *paper* yang dilakukan dalam penelitian ini diuraikan dalam Gambar 1. Penilaian kualitas *paper* dilakukan dengan bantuan alat *critical appraisal* Young & Solomon yang memuat 10 pertanyaan. Alat ini digunakan untuk menilai kualitas *paper* dengan menilai resiko bias. Berdasarkan penilaian risiko bias yang dilakukan, seluruh *paper* termasuk ‘low risk of bias’ untuk pertanyaan nomor 1,2,3,4,6, dan 7. Terdapat 2 *paper* termasuk ‘Unclear’ untuk pertanyaan nomor 5, 8, dan 9, sedangkan terdapat 4 *paper* berstatus ‘Unclear’ untuk pertanyaan nomor 10.

Paper ke-26 memenuhi ‘domain key’ untuk penelitian ini, yaitu pertanyaan nomor 4 terkait *study design*. Pemilihan domain key ini selaras dengan tulisan Young & Solomon (2009) yang mengatakan aspek terpenting untuk dinilai adalah *study design*, meskipun begitu aspek lain seperti evaluasi penggunaan metode analisis statistik, interpretasi hasil dan pernyataan keterlibatan konflik kepentingan bisa bersifat essential (Young & Solomon, 2009). Terdapat total 18 *paper* termasuk low risk of bias dan 8 *paper* termasuk unclear risk of bias bila dinilai menggunakan interpretasi risiko bias Higgins and Green (Higgins & Green, 2011). Penentuan

ini diputuskan 26 *paper* masih memenuhi kualitas rangkum SR, sehingga seluruh *paper* digunakan untuk kajian *final review*.



Gambar 1. Algoritma pemilihan paper dari proses skrining hingga penilaian paper dengan alat critical appraisal Young & Solomon.

Pengkajian *paper* memberikan data bahwa terdapat 18 famili (25 genus; 28 spesies) tumbuhan yang dilaporkan dalam *paper*. Spesies tumbuhan seluruhnya yang dilaporkan memiliki latar belakang digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai macam penyakit dan sebagiannya telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri. Famili Myrtaceae merupakan famili dengan jumlah spesies terbanyak yang dilaporkan, yaitu berjumlah 4 spesies. Terdapat famili lain seperti Combretaceae dan Fabaceae masing-masing sebanyak 3 spesies. Penelitian

Chassagne *et al.* (2021) famili Myrtaceae dan Fabaceae merupakan salah satu famili tumbuhan terbesar di dunia dengan jumlah spesies yang diketahui mencapai 5.900-25.040 spesies. Seluruh nama spesies tumbuhan yang dilaporkan di dalam *paper* diperiksa ulang untuk memastikan akurasi dengan bantuan *Web The World Flora Online* (<http://www.worldfloraonline.org/>) yang merupakan versi terbaru dari (<http://www.theplantlist.org/>) (Chassagne *et al.*, 2021).

Sebelas jenis organ tumbuhan yang dilaporkan dalam 26 *paper* dengan organ tumbuhan yang paling banyak dilaporkan yaitu bagian daun (17 laporan). *Paper* tidak menyebutkan alasan spesifik pemilihan satu organ tumbuhan dibanding organ lainnya, tetapi akses mendapatkan bahan daun lebih mudah dibanding dengan akses bahan organ tumbuhan lainnya karena daun dapat diambil tanpa mematikan tumbuhan serta mampu bertunas kembali dengan cepat, selain itu daun memiliki vakuola sentra yang besar dan salah satu fungsinya adalah sebagai penyimpan nutrisi pada sel tumbuhan (Martinoia *et al.*, 2007).

Metode purifikasi mempengaruhi kandungan fitokomponen yang tersari. Fitokomponen isolat lebih spesifik dibanding fraksi dan fraksi lebih spesifik dibanding fitokomponen ekstrak, meskipun begitu aktivitas isolat belum tentu merupakan aktivitas tertinggi karena kemungkinan adanya efek sinergis di antara fitokomponen dapat mempengaruhi aktivitas (Vasavi *et al.*, 2014). Metode purifikasi yang paling banyak digunakan dalam 26 laporan adalah ekstraksi, yaitu sebanyak 32 laporan.

Nilai penghambatan violacein yang diberikan oleh masing-masing sampel pada konsentrasi tertentu, fraksi daun *Psidium guajava* menunjukkan hasil yang mencolok karena mampu menghambat violacein hingga 100% tanpa adanya penghambatan pertumbuhan bakteri *C. violaceum* (Vasavi *et al.*, 2014). Penghambatan Las A protease dilakukan dengan metode uji aktifitas *Staphylococcal* yaitu dengan meneliti kemampuan supernatant kultur *P. aeruginosa* pada masa stasioner untuk melisis sel *Staphylococcus aureus* yang telah dididihkan (Balasubramanian *et al.*, 2011), sehingga uji ini juga disebut sebagai *staphylococcal assay*. Tiga puluh laporan yang diulas, terdapat sebanyak 5 laporan yang melakukan *staphylococcal assay*. Nilai penghambatan Las A yang ditunjukkan oleh kelima sampel pada konsentrasi masing-masing, ekstrak etil asetat tangkai *Tinospora sinensis* dan ekstrak metanolik daun *Anogeissus acuminata* menunjukkan hasil yang paling mencolok yaitu penghambatan Las A sebesar $\pm 40\%$ tanpa adanya penghambatan pertumbuhan pada *P. aeruginosa* (Gala *et al.*, 2016; Hnamte *et al.*, 2019).

Tiga puluh laporan yang diulas, terdapat sejumlah 16 laporan yang mengukur penghambatan Las B elastase terhadap *P. aeruginosa*. Pengkajian data menghasilkan fraksi daun *Psidium guajava* pada konsentrasi 0,2 mg/mL memberikan penghambatan Las B elastase

yang mencolok yaitu sebesar 100% tanpa adanya penghambatan pertumbuhan pada bakteri *P. aeruginosa* (Vasavi *et al.*, 2014). Pengukuran aktivitas penghambatan biofilm diukur dari kemampuan sampel tumbuhan menghambat formasi biofilm bakteri *P. aeruginosa*. Tiga puluh laporan yang diulas, terdapat 28 laporan yang melakukan pengujian terhadap kemampuan sampel tumbuhan menghambat formasi biofilm bakteri *P. aeruginosa*. Fraksi etil asetat *Senna alata* pada konsentrasi 0,4 mg/mL memberikan penghambatan formasi biofilm yang mencolok yaitu sebesar 90% (Rekha *et al.*, 2017).

Paper yang telah dilaporkan secara spesifik komponen zat aktif yang menunjukkan aktivitas anti QS sedangkan sebagian yang lain masih mencantumkan daftar berupa jenis-jenis komponen atau golongan komponen yang terlacak di dalam sampel tumbuhan yang teruji menunjukkan aktivitas anti QS. Quercetin dan turunannya (13 laporan) serta phytol (9 laporan) menjadi fitokomponen yang paling banyak dilaporkan terdapat di dalam sampel tumbuhan yang teruji menunjukkan aktivitas anti QS terhadap *P. aeruginosa*.

Daftar fitokomponen yang dilaporkan memiliki aktivitas anti QS dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3. Tabel tersebut terdapat 21 macam fitokomponen yang terbagi kedalam 12 golongan dengan golongan terbanyak yang dilaporkan adalah golongan flavonoid (7 anggota).

Table 2. Daftar fitokomponen yang dilaporkan memiliki aktivitas anti QS dalam 26 *paper*.

No	Komponen	Golongan	Sumber
1.	<i>Quercetrin</i>		(Rekha <i>et al.</i> , 2017)
2.	<i>Quercetin</i>		(Vasavi <i>et al.</i> , 2014)
3.	<i>Quercetin-3-O-glucoside</i>		(Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
4.	<i>Quercetin-3-O-arabinoside</i>		(Vasavi <i>et al.</i> , 2014)
5.	<i>Quercetin aglycone</i>	Flavonoid	(Quecan <i>et al.</i> , 2019)
6.	<i>Catechin</i>		(Joshi <i>et al.</i> , 2019; Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
7.	<i>Kaempferol</i>		(Rekha <i>et al.</i> , 2017; Vasavi <i>et al.</i> , 2016)
8.	<i>Bakuchiol</i>	Terpenophenol	(Husain <i>et al.</i> , 2018)
9.	<i>Linalool</i>	Terpene alcohol	(Alyousef <i>et al.</i> , 2021)
10.	<i>Phytol</i>	Diterpene alcohol	(Jalli <i>et al.</i> , 2020)
11.	<i>Betulin</i>	Triterpene	(Rajkumari <i>et al.</i> , 2018)
12.	<i>Chlorogenic acid</i>	Phenolic acid	(Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
13.	<i>Quinic acid</i>		(Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
14.	<i>Guanosine</i>	Purine nucleoside	(Baloyi <i>et al.</i> , 2021)
15.	<i>Methyl Mannose</i>	Sugar	(Cosa <i>et al.</i> , 2020)
16.	<i>5-hydroxymethyl-2-furfural</i>	Heterocyclic aldehyde	(Rajkumari <i>et al.</i> , 2018)
17.	<i>(7-keto-5,6-dihydro)-Beta-sitosterol</i>	Phytosterol	(Al-Yousef & Sheikh, 2019)
18.	<i>Malic acid</i>	Organic acid	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)
19.	<i>Succinic acid</i>		
20.	<i>3-O-methyl-4-O-(Beta-D-xylopyranosyl) ellagic acid</i>	Tannin	(Sarabhai <i>et al.</i> , 2013)
21.	<i>Ellagic acid</i>		

Data yang disajikan di dalam 26 *paper* terlihat bahwa banyak tumbuhan memiliki aktivitas penghambatan violacein, Las A, Las B dan formasi biofilm yang menjanjikan untuk digunakan sebagai agen anti QS terhadap *P. aeruginosa*. Sembilan jenis tumbuhan berpotensi relatif besar sebagai agen anti QS, diurutkan dari tumbuhan yang memberikan aktivitas tertinggi hingga aktivitas terendah pada penghambatan violacein *C. violaceum*, Las A, Las B dan penghambatan formasi biofilm *P. aeruginosa*.

Table 3. Spesies tumbuhan dengan aktivitas anti QS tertinggi yang termuat dalam 26 *paper*. Keterangan: angka di dalam tanda () menunjukkan konsentrasi pengujian.

No	Spesies	Metode purifikasi	Konsentrasi (mg/mL)	Penghambatan			Biofilm (%)	Pelarut	Organ
				Violacein (%)	Las A (%)	Las B (%)			
1.	<i>Allium cepa L.</i>	Isolat	0,08-0,1	69 (0,1)	-	59 (0,08)	77 (0,08)	Petroleum eter-Etil asetat	Sekam
2.	<i>Psidium guajava L.</i>	Fraksi	0,2-0,3	100 (0,3)	-	100 (0,2)	80 (0,2)	Etil asetat	Daun
3.	<i>Senna alata (L.) Roxb.</i>	Fraksi	0,05-0,4	50 (0,05)	-	90 (0,2)	90 (0,4)	Etil asetat	Daun
4.	<i>Centella asiatica (L.) Urb.</i>	Fraksi	0,1-0,4	50 (0,1)	-	50 (0,2)	80 (0,4)	Etil asetat	Daun
5.	<i>Cullen coryfolium (L.) Medik</i>	Fraksi	0,6-1	63,3 (0,6)	-	49,7 (1)	79 (0,75)	Metanol	Biji
6.	<i>Terminalia bellirica</i>	ekstrak	0,5	66,22	-	-	78,32	Metanol	Daun
7.	<i>Mangifera indica</i>	ekstrak	0,8	83,6	-	76,2	72	Metanol	Daun
8.	<i>Anogeissus acuminata var. phyllyreifolia</i>	ekstrak	0,5	70,46 ± 3,67	39,67 ± 3,06	59,85 ± 1,82	66,78 ± 1,05	Metanol	Daun
9.	<i>Plectranthus aegyptiacus (Forssk.) C. Chr.</i>	ekstrak	0,5	80,23 ± 2,73	30,84 ± 1,20	38,74 ± 1,29	44,03 ± 2,00	Metanol	Daun

Laporan ini penyebaran jenis tumbuhan yang berpotensi sebagai agen anti QS cukup luas, yaitu terlihat pada 7 famili. Famili Fabaceae dan Combretaceae mendominasi dengan masing-masing 2 spesies. Laporan Adonizio (2008) yang melaporkan aktivitas anti QS terhadap faktor virulensi *P. aeruginosa* dimiliki sampel tumbuhan dari famili Combretaceae. Perbedaan genus atau spesies tumbuhan juga mempengaruhi kandungan fitokomponen yang dimiliki tumbuhan, seperti yang dinyatakan oleh Feduraev *et. al.* (2019) dalam laporannya bahwa jenis atau kadar fitokomponen seperti komponen fenolik dapat sangat bervariasi dari satu tumbuhan

terhadap tumbuhan lain, dan dari satu bagian atau organ terhadap organ lain dalam satu tumbuhan.

Laporan aktivitas anti QS tumbuhan yang termuat dalam 26 *paper*, Isolat Petroleum eter-etil asetat sekam *Allium cepa* menjadi tumbuhan yang memberikan aktivitas anti QS tertinggi karena dengan konsentrasi kecil (0,08 mg/mL) mampu menghambat formasi biofilm sebesar 77%. Aktivitas tertinggi kedua diperlihatkan oleh fraksi etil asetat daun *Psidium guajava* L. yang menunjukkan penghambatan formasi biofilm sebesar 80% pada konsentrasi 0,2 mg/mL. Fraksi lain yaitu fraksi *Senna alata*, dan *Centella asiatica* juga menunjukkan aktivitas anti QS yang patut diperhitungkan. Ketiga fraksi ini menggunakan etil asetat sebagai pelarut dalam proses fraksinasi. Fraksi *Cullen coryfolium* (L.) menggunakan metanol sebagai pelarut memberikan aktivitas anti QS yang cukup tinggi, tetapi belum melampaui aktivitas ketiga fraksi etil asetat. Tingkatan ekstrak yaitu *Terminalia bellirica* menunjukkan aktivitas tertinggi, hal ini dapat diperhatikan dari kemampuan ekstrak *Terminalia bellirica* menghambat formasi biofilm sebesar 78,32% pada konsentrasi 0,5 mg/mL. Ekstrak lain yaitu *Mangifera indica*, *Anogeissus acuminata* var. *phyllyreifolia*, dan *Plectranthus aegyptiacus* (Forssk) C. Chr. juga menunjukkan aktivitas anti QS yang tinggi jika dibandingkan dengan sampel ekstrak lain. Keempat ekstrak yang menunjukkan aktivitas tinggi ini menggunakan pelarut metanol sebagai penyari fitokomponen.

Indikasi yang didapatkan berdasarkan penjelasan tersebut adalah tingkatan isolate yaitu isolat Petroleum eter-etil asetat (8,5 : 1,5) memberikan hasil aktivitas tertinggi; tingkatan fraksi yaitu fraksi etil asetat memberikan hasil aktivitas anti QS tertinggi; dan tingkatan ekstrak yaitu metanolik ekstrak memberikan hasil aktivitas anti QS tertinggi. Sembilan sampel diatas (1 isolat, 4 fraksi, dan 4 ekstrak) apabila dilihat dari jenis organ tumbuhan yang digunakan, mayoritas organ tumbuhan yang memberikan aktivitas anti QS relatif tinggi adalah organ daun yaitu 7 dari 9 sampel.

Hasil tersebut mengindikasikan aktivitas tertinggi pada tingkat isolat, berasal dari fitokomponen yang memiliki sifat nonpolar-semipolar dilihat dari sifat pelarut yang digunakan yaitu petroleum eter-etil asetat (8,5 : 1,5), sedangkan pada tingkat fraksi, aktivitas tertinggi berasal dari fitokomponen yang bersifat semi polar dilihat dari sifat pelarut yaitu etil asetat, kemudian pada tingkat ekstrak aktivitas tertinggi berasal dari fitokomponen yang luas (nonpolar-polar) karena pelarut yang digunakan adalah metanol yang merupakan salah satu pelarut universal. Berdasarkan kesimpulan tersebut rangkuman ini menyarankan, penelitian aktivitas anti QS tumbuhan selanjutnya menggunakan jalur penyarian fitokomponen nonpolar-semipolar menggunakan pelarut dengan polaritas sejenis petroleum eter-etil asetat (8,5 : 1,5)

untuk tingkatan isolat, penyarian fitokomponen semipolar menggunakan pelarut dengan polaritas sejenis etil asetat untuk tingkatan fraksi, dan penyarian fitokomponen secara universal menggunakan pelarut dengan polaritas sejenis methanol untuk tingkatan ekstrak.

Perbandingan fitokomponen berpotensi anti QS yang terkandung pada kesembilan sampel di atas pada Tabel 4. Data yang disajikan di dalam tabel tersebut menunjukkan bahwa sampel yang disari menggunakan pelarut dengan sifat polaritas yang sejenis menghasilkan fitokomponen yang sejenis.

Tabel 4. Perbandingan fitokomponen berpotensi anti QS yang terkandung pada sampel dengan tiga metode purifikasi.

No	Metode purifikasi	Sifat senyawa	Nama tumbuhan	Senyawa aktif	Golongan senyawa
1	Isolat	Nonpolar-semipolar	<i>Allium cepa L.</i>	(7-keto-5, 6-dihydro)- β -sitosterol	Phytosterol
2	Fraksi	Semi polar	<i>Psidium guajava L.</i>	Quercetin	Flavonoid
			<i>Senna alata (L.) Roxb.</i>	Quercetin-3-O-arabinoside	
			<i>Centella asiatica (L.) Urb.</i>	Kaempferol	
			<i>Cullen coryfolium (L.) Medik</i>	Quercetin	
			<i>Terminalia bellirica</i>	Bakuchiol	terpenophenol
3	Ekstrak	Universal	<i>Mangifera indica</i>	Phytol	Diterpene alcohol
			<i>Anogeissus acuminata var. phyllyreifolia</i>	Betulin	Triterpene
			<i>Plectranthus aegyptiacus (Forssk.) C. Chr.</i>	Phytol	Diterpene alcohol

Isolat petroleum eter-etil asetat sekam *Allium cepa* mengandung fitokomponen (7-keto-5,6-dihydro)- β -sitosterol yang merupakan golongan phytosterol. Fraksi *Psidium guajava*, *Senna alata*, *Centella asiatica* yang disari menggunakan pelarut etil asetat mengandung fitokomponen quercetin, quercetin-3-O-arabinoside, quercetrin, dan kaempferol yang seluruhnya merupakan golongan flavonoid. Fraksi *Cullen coryfolium* yang disari menggunakan pelarut metanol mengandung fitokomponen bakuchiol. Ekstrak *Terminalia bellirica*, *Mangifera indica*, *Anogeissus acuminata*, dan *Plectranthus aegyptiacus* yang seluruhnya disari menggunakan pelarut metanol mengandung fitokomponen phytol yang merupakan golongan diterpen alkohol, sebagai tambahan *Anogeissus acuminata* juga mengandung betulin yang termasuk dalam golongan triterpene. Kedua fitokomponen ini berasal dari golongan terpenoid dan turunannya.

Rangkuman ini menunjukkan bahwa aktivitas anti QS dapat diperoleh dari fitokomponen (7-keto-5,6-dihydro- β -sitosterol dari golongan phytosterol yang merupakan senyawa nonpolar-semipolar untuk tingkat purifikasi isolat, atau dapat diperoleh dari fitokomponen quercetin, quercetin-3-O-arabinoside, dan kaempferol yang merupakan golongan flavonoid bersifat semipolar untuk tingkat purifikasi fraksi, atau dapat diperoleh dari fitokomponen phytol dan betulin yang merupakan golongan terpenoid dan turunannya untuk tingkat purifikasi ekstrak.

4. Kesimpulan

Dua puluh enam *paper* yang tersaring dalam *review* menyediakan data yang memenuhi kualitas rangkuman berdasarkan beberapa macam penilaian, salah satunya adalah parameter kualitas *paper*. Parameter ini meliputi parameter taksonomi, jenis organ dan metode purifikasi, aktivitas anti QS serta analisis fitokomponen. Rangkuman data menghasilkan laporan terkait 9 spesies tumbuhan yang memiliki aktivitas anti QS relatif tinggi dan terbagi ke dalam 3 tingkat metode purifikasi yaitu isolat dengan pelarut petroleum eter-etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan phytosterol yang bersifat nonpolar, fraksi dengan pelarut etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan flavonoid yang bersifat semipolar, dan ekstrak dengan pelarut metanol yang menghasilkan fitokomponen golongan terpenoid dan turunannya yang bersifat non polar.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak yang telah memberikan sumbangan pendapat dan input dalam penulisan *review* ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Adonizio, A. L. (2008). Anti-Quorum sensing Agents from South Florida Medicinal Plants and their Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* Pathogenicity. *Section Title: Plant Biochemistry*, 171. <https://doi.org/10.25148/etd.FI08081501>
- Al-Yousef, H. M., dan Sheikh, I. A. (2019). β -Sitosterol Derived Compound from Onion Husks Non-Polar Fraction Reduces Quorum sensing Controlled Virulence and Biofilm Production. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(5), 664–672. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.04.001>
- Alyousef, A. A. Husain, F. M., Arshad, M., Ahamad, S. R., Khan, M. S., Qais, F. A., Khan, A., Alqasim, A. Almutairi, N., Ahmad, I., Albalawi, T., Alam, P. dan Khan, S. (2021). Myrtus Communis and its Bioactive Phytoconstituent, Linalool, Interferes with Quorum sensing Regulated Virulence Functions And Biofilm Of Uropathogenic Bacteria: In Vitro And In Silico Insights. *Journal of King Saud University - Science*, 33(7), 101588. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101588>
- Balasubramanian, D., Kong, K. F., Jayawardena, S. R., Leal, S. M., Sautter, R. T., dan Mathee, K. (2011). Co-regulation of β -Lactam Resistance, Alginate Production and Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology*, 60(2), 147–156. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.021600-0>

- Baloyi, I. T., Adeosun, I. J., Yusuf, A. A., dan Cosa, S. (2021). In Silico and In Vitro Screening of Antipathogenic Properties of *Melianthus comosus* (Vahl) Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060679>
- Botelho, J., Grosso, F., dan Peixe, L. (2019). Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, Epidemiology and Evolution. *Drug Resistance Update*, 44, 100640. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.07.002>
- Chassagne, F., Samarakoon, T., Porras, G., Lyles, J. T., Dettweiler, M., Marquez, L., Salam, A. M., Shabih, S., Farrokhi, D. R., dan Quave, C. L. (2021). A Systematic Review of Plants with Antibacterial Activities: a Taxonomic and Phylogenetic Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 2069. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586548>
- Cosa, S., Rakoma, J. R., Yusuf, A. A., dan Tshikalange, T. E. (2020). *Calpurnia aurea* (Aiton) Benth Extracts Reduce Quorum sensing Controlled Virulence Factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules*, 25(10). <https://doi.org/10.3390/molecules25102283>
- Eng, S. K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N. S., Ser, H. L., Chan, K. G., dan Lee, L. H. (2015). Salmonella: A Review on Pathogenesis, Epidemiology And Antibiotic Resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284-293.
- Fajriyanti, A. R., Triatmoko, B. dan Nugraha, A. S. (2021). Isolasi jamur tanah dari muara sungai di desa kilensari kecamatan panarukan serta skrining aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(2), 189-202.
- Feduraev, P., Chupakhina, G., Maslennikov, P., Tacenko, N., dan Skrypnik, L. (2019). Variation in Phenolic Compounds Content and Antioxidant Activity of Different Plant Organs from *Rumex crispus* L. and *Rumex obtusifolius* L. at Different Growth Stages. *Antioxidants*, 8(7), 237. <https://doi.org/10.3390/antiox8070237>
- Gala, V. C., John, N. R., Bhagwat, A. M., Datar, A. G., Kharkar, P. S., dan Desai, K. B. (2016). Attenuation of Quorum sensing-Regulated Behaviour by *Tinospora cordifolia* Extract & Identification of its Active Constituents. *Indian Journal of Medical Research*, 144, 92–103.
- Ganesh, P. S., dan Rai, V. R. (2018). Attenuation of Quorum-Sensing-Dependent Virulence Factors and Biofilm Formation by Medicinal Plants Against Antibiotic Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(1), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.05.008>
- Gökalsin, B., Berber, D., dan Sesal, N. C. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* Quorum sensing and Biofilm Inhibition. *Quorum Sensing*, 227–256. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814905-8.00009-5>
- Higgins, J., dan Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons.
- Hnamte, S., Subhaswaraj, P., Ranganathan, S. K., Ampalasa, D. R., Muralitharan, G., dan Siddhardha, B. (2019). Anti Quorum sensing and Anti Biofilm Potential of *Anogeissus Acuminata* and *Mallotus Roxburghianus* Muell. Against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 8(5), 1135–1140. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2019.8.5.1135-1140>
- Husain, F. M., Ahmad, I., Khan, F. I., Al-Shabib, N. A., Baig, M. H., Hussain, A., Rehman, M. T., Alajmi, M. F., dan Lobb, K. A. (2018). Seed Extract of *Psoralea corylifolia* and its Constituent Bakuchiol Impairs AHL-Based Quorum sensing and Biofilm Formation in Food and Human-Related Pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 351. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00351>
- Jalli, N., KV, S. S., Hnamte, S., Pattnaik, S., Paramanatham, P., dan Siddhardha, B. (2020). Experimental Investigations on *Camellia Kissi* Wall. for Antioxidant, Anti-Quorum sensing and Anti-Biofilm Activities. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(4), 736–741. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2020.9.4.736-741>

- Joshi, C., Patel, P., dan Kothari, V. (2019). Anti-Infective Potential of Hydroalcoholic Extract of *Punica granatum* Peel Against Gram-Negative Bacterial Pathogens. *F1000Research*, 8(70), 70. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17430.1>
- Jovanović, M., Moric, I., Nolic, B., Pavic, A., Svircev, E., Senerovic, L., dan Mitic-Culafic, D. (2020). Anti-Virulence Potential and In Vivo Toxicity of *Persicaria maculosa* and *Bistorta officinalis* Extracts. *Molecules*, 25(8).
- Ma'rufah, T., Anshory, H., dan Hertiani, T. (2013). Perbandingan Daya Antiquorum sensing Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat dan Metanol Kulit Batang Kragean (*Litsea cubeba* (Lour.) Pers.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(1), 7–17. <https://doi.org/10.20885/jif.vol10.iss1.art2>
- Martinoia, E., Maeshima, M., dan Neuhaus, H. E. (2007). Vacuolar Transporters and Their Essential Role in Plant Metabolism. *Journal of Experimental Botany*, 58(1), 83–102. <https://doi.org/10.1093/jxb/erl183>
- Maulana, I. A., Triatmoko, B. dan Nugraha, A. S. (2020). Skrining fitokimia dan uji aktivitas antibakteri ekstrak dan fraksi tanaman senggugu (*Rothea serrata* (L.) Steane & Mabb.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 01-11.
- Negara, K. S. (2014). Analisis Implementasi Kebijakan Penggunaan Antibiotika Rasional untuk Mencegah Resistensi Antibiotika di RSUP Sanglah Denpasar: Studi Kasus Infeksi Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia*, 1(1).
- Ochoa, S. A., Lopez-Montiel, R., Escalona, G., Cruz-Cardova, A., Davila, L. B., Lopez-Martinez, B., Jimenez-Tapia, Y., Giono, S., Eslava, C., Hernandez-Castro, R., dan Xicohtencatl-Cortes, J. (2013). Pathogenic Characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Resistant to Carbapenems Associated with Biofilm Formation. *Boletin Medico Del Hospital Infantil de Mexico*, 70(2), 138–150
- Perry, A., dan Hammond, N. (2002). Systematic Reviews: The Experiences of a PhD Student. *Psychology Learning & Teaching*, 2(1), 32–35. <https://doi.org/10.2304/plat.2002.2.1.32>
- Quecan, B. X. V., Santos, J. T., Rivera, M. L., Hassimotto, N. M., Almeida, F. A., dan Pinto, U. M. (2019). Effect of Quercetin Rich Onion Extracts on Bacterial Quorum sensing. *Frontiers in Microbiology*, 10, 867. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00867>
- Raakhee, T., dan Rao, U. S. (2014). Prevalence and Resistance Pattern of *Pseudomonas* Strains Isolated from ICU Patients. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3(3), 527–534
- Rajkumari, J., Borkotoky, S., Murali, A., dan Busi, S. (2018). Anti-Quorum sensing Activity of *Syzygium jambos* (L.) Alston Against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and Identification of its Bioactive Components. *South African Journal of Botany*, 118, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.07.004>
- Rekha, P. D., Vasavi, H. S., Vipin, C., Saptami, K., dan Arun, A. B. (2017). A Medicinal Herb *Cassia alata* Attenuates Quorum sensing in *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Letters in Applied Microbiology*, 64(3), 231–238. <https://doi.org/10.1111/lam.12710>
- Rossolini, G. M., Arena, F., Pecile, P., dan Pollini, S. (2014). Update on the Antibiotic Resistance Crisis. *Current Opinion In Pharmacology*, 18, 56-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.006>
- Sarabhai, S., Sharman, P., dan Capalash, N. (2013). Ellagic Acid Derivatives from *Terminalia chebula* Retz. Downregulate the Expression of Quorum Sensing Genes to Attenuate *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 Virulence. *PLoS ONE*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053441>
- Siswanto, S. (2012). Systematic Review as a Research Method To Synthesize Research Results (Introduction). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 13(4).

- The World Flora Online. (2021). *An online flora of all known plants*. Available from: <http://www.worldfloraonline.org/> [Accessed 30th December 2021]
- Vasavi, H. S. Arun, A. B., dan Rekha, P. D. (2016). Anti-Quorum Sensing Activity of Flavonoid-Rich Fraction from *Centella asiatica* L. Against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.03.012>
- Vasavi, H. S. Arun, A. B., dan Rekha, P. D. (2014). Anti-Quorum Sensing Activity of *Psidium guajava* L. Flavonoids Against *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology and Immunology*, 58(5), 286–293. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12150>
- Wright, R. W. Brand, R. A., Dunn, W., dan Spindler, K. P. (2007). How to write a systematic review, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 455, 23-29.
- Young, J. M., dan Solomon, M. J. (2009). How to Critically Appraise an Article. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, 6(2), 82–91. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1331>
- Zhang, J. Zhang, J., Xu, F., Yao, L., Wang, L., Wang, M., dan Wang, G. (2020). Ethanol Extract of *Campsis grandiflora* Flower and its Organic Acid Components have Inhibitory Effects on Autoinducer Type 1 Quorum Sensing. *Molecules*, 25(20). <https://doi.org/10.3390/molecules25204727>



© 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).m