

Anti-Staphylococcus Epidermidis of Methanolic Extracts from Some East Lombok Medicinal Plants

Dyke Gita Wirasisya¹, Amni Hamid¹, Muhamad Haikhal¹, Agriana Rosmalina Hidayati¹, Anggit Listyacahyani Sunarwidhi¹, Nisa Isneni Hanifa^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : January 20th, 2023

Revised : February 15th, 2023

Accepted : March 02th, 2023

*Corresponding Author:

Nisa Isneni Hanifa, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

Email:

nisa.isneni.hanifa@unram.ac.id

Abstract: Wounds are structural and functional disruptions of the skin that occur as a result of an injury. Wound healing is a complex tissue repair or remodelling process in response to the injury. The most common factor that causes wounds not properly heal is infection. An infection develops when microorganisms enter the body, multiply, and trigger an immune reaction in the body. This study aims to determine the activity of *Jatropha multifida* L., *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl, *Centella asiatica* (L.) Urb., *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch, and *Angelica keiskei* (miq.) Koidz has long been used to treat and manage wounds in East Lombok. The plants were dried and macerated with methanol; excess solvent was evaporated. Disc diffusions were used to determine the antibacterial activity of the plant extracts. All extracts were tested against *Staphylococcus epidermidis*, a common cause of wound infection. Statistically, the activity of *Jatropha multifida* (5;10 mg/mL), *Stachytarpheta jamaicensis* (10 mg/mL), *Centella asiatica* (10 mg/mL), *Euphorbia pulcherrima* (M) (5, 10 mg/mL), and *Angelica keiskei* (2,5; 5; 10 mg/mL) extracts were comparable with positive control. However, *Angelica keiskei* has a wider inhibition zone than other extracts. This discovery could be served as a basis for using plants to aid wound healing, especially to combat the interference bacteria. However, further research is needed to discover the active phytochemicals involved in the antibacterial and wound healing process.

Keywords: antibacterial, medicinal plants, *Staphylococcus epidermidis*, disc diffusion, *Angelica keiskei*.

Pendahuluan

Kulit mempunyai peran yang sangat penting sebagai barrier awal perlindungan terhadap faktor eksternal. Selain itu, kulit juga berfungsi sebagai tempat regulasi panas tubuh, tempat absorpsi dan penghantaran obat dan sintesis vitamin D (Ajjoun *et al.*, 2022). Kulit dapat rusak karena berbagai macam faktor, antara lain karena adanya serangan fisik, terkena zat kimia, infeksi mikroba ataupun adanya kelainan sistem imun bawaan (Picardi *et al.*, 2013). Luka merupakan kondisi dimana jaringan pada kulit rusak karena benda tajam ataupun terbakar (Shrivastav *et al.*, 2018). Proses penyembuhan luka merupakan proses kompleks

yang melibatkan banyak faktor internal (kondisi fisiologis) dan eksternal (oksigenasi dan patogen). Tergantung dari keparahannya, proses penyembuhan luka dapat selesai dalam waktu beberapa hari. Namun jika ada infeksi dari patogen, proses penyembuhan luka akan memerlukan waktu jauh lebih lama (Guo & DiPietro, 2010).

Saat ini pengembangan penyembuhan luka dilakukan dengan strategi mempersingkat proses dari tiap fase penyembuhan (inflamasi, migrasi, proliferasi dan pembentukan jaringan), salah satunya adalah dengan mengeliminasi bakteri pada area luka yang berpotensi untuk memperpanjang fase inflamasi dan membuat luka menjadi kronis. Bakteri yang sering

ditemukan pada area luka dan dapat menghambat proses penyembuhan antara lain *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, dan *Corynebacterium* spp (Bessa *et al.*, 2015; Bresc  *et al.*, 2017).

Percepatan proses penyembuhan luka dapat dilakukan melalui dua perspektif pengobatan yaitu secara konvensional ataupun tradisional. Saat ini banyak obat yang telah dikembangkan untuk membantu proses penyembuhan luka dengan mekanisme menghambat dan menghilangkan faktor yang dapat memperlama proses penyembuhan, termasuk diantaranya adalah antibakteri. Namun demikian, pengobatan tradisional terutama menggunakan tanaman masih menjadi pilihan (Elfahmi *et al.*, 2014; Graz *et al.*, 2011).

Beberapa studi, baik secara *in vitro* dan *in vivo* dengan menggunakan hewan model telah dilakukan untuk membuktikan efek percepatan laju penyembuhan luka dari beberapa tanaman herbal serta ramuannya. Di Indonesia, banyak penelitian etnomedisin telah melaporkan penggunaan tanaman untuk proses penyembuhan luka (Ekom *et al.*, 2022; Mhlongo *et al.*, 2022; Sudsai *et al.*, 2022). Peneliti pendahulu menyebutkan adanya 22 tanaman dipergunakan oleh masyarakat Lombok Timur untuk penyembuhan luka dan dengan analisis lanjutan menggunakan indeks (*preference ranking*) diketahui urutan pilihan masyarakat dalam penggunaan tanaman tersebut. Masuk kedalam urutan lima teratas adalah *Jatropha multifida* L., *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl, *Centella asiatica* (L.) Urb., *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch, dan *Angelica keiskei* (miq.) Koidz (Taisir Ibrahim *et al.*, 2019).

Penelitian pendahuluan terhadap ekstrak metanol 5 tanaman tersebut memberikan informasi bahwa semua tanaman mengandung metabolit sekunder dari golongan flavonoid, fenolik, saponin dan steroid namun dengan intensitas berbeda (Affandy *et al.*, 2021). Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan yang dilakukan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dari tanaman penyembuh luka yang berasal dari Lombok Timur terhadap *Staphylococcus epidermidis*, dimana bakteri ini merupakan salah satu patogen penghambat proses penyembuhan luka.

Bahan dan Metode

Bahan dan alat

Alat yang dipergunakan dalam penelitian antara lain hotplate (Labnet®), kulkas, lampu UV (Camag®), mikropipet (Labnet®), panci, pengaduk kayu, pisau, rak tabung reaksi, sendok besi, timbangan analitik (Kern®), incubator, tip (Onemed®), vortex (Labnet®), petri dish dan alat-alat gelas standar lainnya.

Bahan yang dipergunakan dalam penelitian antara lain, daun dari tanaman *Jatropha multifida* L., *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl, *Centella asiatica* (L.) Urb., *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch, dan *Angelica keiskei* (miq.) Koidz, bakteri *Staphylococcus epidermidis*, metanol teknis (Brataco), *nutrient agar*, *nutrient broth*, antibiotic ampisilin, DMSO (Merck), Water for injection (Otsuka) kertas disk (Whatman no. 1), dan akuabidestilata.

Pengumpulan dan preparasi sampel

Jatropha multifida L., *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl, *Centella asiatica* (L.) Urb., *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch, dan *Angelica keiskei* (miq.) Koidz diperoleh dari Desa Timbanuh, Kecamatan Pringgasela, Lombok Timur. Untuk tanaman *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch, menggunakan 2 macam daun yaitu dengan warna hijau dan merah. Determinasi tanaman dilakukan oleh Bagian Biologi FMIPA, Universitas Mataram. Pembuatan ekstrak dari tanaman dilakukan mengikuti metode yang telah dideskripsikan oleh Affandy *et al.*, (2021). Keperluan pengujian, ekstrak dari tiap tanaman dilarutkan dengan 10% DMSO hingga mendapat konsentrasi 2,5; 5; dan 10 mg/mL.

Pembuatan inoculum bakteri dan kontrol positif

Bakteri diremajakan kembali dengan cara mengambil 1 ose biakan bakteri pada agar miring ditanam pada nutrien agar dan diinkubasi selama 24 jam. Isolat bakteri untuk pengujian diambil dari bakteri yang telah diremajakan dan konsentrasinya disetarakan dengan 0,5 McFarland. Kemudian diencerkan kembali sehingga konsentrasinya setara dengan $1,5 \times 10^6$ CFU/mL menggunakan *nutrient broth*.

Inokulum bakteri dipergunakan dalam jangka waktu kurang dari 15 menit setelah pembuatan. Pembuatan larutan induk kontrol positif dilakukan dengan melarutkan 10 mg ampisilin dengan 1 mL *water for injection*.

Uji aktivitas antibakteri

Aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus epidermidis* diuji dengan menggunakan metode difusi agar. Setiap disk mengandung 10 µL sampel, 2 µL larutan induk ampisilin dan 10 µL DMSO 10%. Sebanyak 1 mL inokulum bakteri ditanam ke media agar pada cawan petri dan diratakan. Kemudian disk yang berisi sampel dan kontrol diletakkan di atas media yang telah ditanam bakteri. Inkubasi dilakukan pada suhu $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 18-24 jam. Pada penelitian ini dilakukan replikasi teknis sebanyak 2 kali. Aktivitas antibakteri dapat diamati dengan terbentuknya zona bening di sekitar disk. Zona bening diukur sebagai zona hambat, data tersebut kemudian dianalisis secara statistik dan ditetapkan standar deviasinya.

Hasil dan Pembahasan

Preparasi ekstrak tanaman

Proses penyembuhan luka merupakan proses yang dirasa kompleks dan melibatkan banyak faktor baik internal maupun eksternal. Salah satu faktor eksternal yang dapat mempengaruhi proses tersebut adalah adanya infeksi mikroba, dan salah satu mikroba yang berpengaruh adalah *Staphylococcus epidermidis* (Brescò *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan kali ini adalah untuk melihat dan membandingkan potensi antibakteri dari beberapa tanaman yang secara tradisional dipergunakan untuk penyembuhan luka yaitu *Jatropha multifida* L., *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl, *Centella asiatica* (L.) Urb., *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch, dan *Angelica keiskei* (miq.).

Tanaman terlebih dahulu dikeringkan sebelum dilakukan pengujian aktivitas, diserbuk dan dimaserasi dengan menggunakan pelarut metanol. Tahap pengeringan dianggap merupakan salah satu tahap penting. Pengeringan dilakukan dengan tujuan untuk mengurangi kadar air, dengan begitu dapat menghentikan proses enzimatis dan mengurangi pertumbuhan mikroba (Rahimmalek & Goli,

2013). Proses ekstraksi tanaman dilakukan dengan metode maserasi. Metode ini dipilih karena tidak menggunakan panas dalam prosesnya, karena beberapa senyawa metabolit sekunder yang terkandung seperti fenol dan flavonoid tidak stabil terhadap panas (Sharma *et al.*, 2015). Metanol merupakan solven dengan tingkat polaritas yang cukup tinggi dan kekuatan ekstraksi yang bagus sehingga dirasa akan mampu menarik metabolit sekunder pada tanaman. Pada *Severinia buxifolia*, metanol terbukti menjadi pelarut dengan tingkat ekstraksi yang tinggi sehingga banyak metabolit sekunder terambil sehingga meningkatkan aktivitas farmakologi (Truong *et al.*, 2019).

Aktivitas antibakteri

Pengujian antibakteri, kompatibilitas antara sampel dan metode uji perlu diperhatikan. Sampel yang mempunyai sifat lipofilik seperti minyak atsiri, metode difusi dirasa tidak tepat digunakan untuk pengujian karena media yang digunakan dilarutkan dalam air sehingga ditakutkan sampel tidak dapat terdispersi dengan baik. Sampel kompleks seperti ekstrak dan fraksi, metode difusi dan dilusi dapat digunakan. Penelitian ini, metode difusi cakram seperti yang dilihat pada gambar 1 digunakan untuk membandingkan aktivitas antibakteri tiap ekstrak.



Gambar 1. Hasil uji aktivitas antibakteri sampel konsentrasi 10 mg/mL

Metode difusi cakram, parameter diameter zona hambat digunakan untuk membandingkan potensi antibakteri tiap ekstrak, dimana semakin besar diameter zona hambat maka semakin tinggi pula potensi antibakterinya. Zona hambat dideskripsikan sebagai zona bening dimana tidak terlihat adanya pertumbuhan bakteri. Penelitian ini, ampisilin sebagai kontrol positif mempunyai zona hambat sebesar $13,03\pm 0,89$ mm. Ampisilin merupakan antibiotik golongan penisilin dengan spektrum luas yang efektif

untuk bakteri gram negatif dan positif (Kaushik *et al.*, 2014).

Tabel 1 menunjukkan rata-rata zona hambat dari ekstrak terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis*. Bakteri ini merupakan bakteri gram positif yang banyak ditemui pada kulit, dan juga banyak ditemukan pada banyak kasus infeksi nosokomial di rumah sakit (Namvar *et al.*, 2014). Hal ini dilihat dengan bertambahnya konsentrasi maka zona hambat pun akan meningkat. Penelitian ini didapatkan enam ekstrak metanol dari lima tanaman. Tanaman *Euphorbia pulcherrima* digunakan dua jenis daun, yaitu yang berwarna merah dan hijau. Daun berwarna merah dari *Euphorbia pulcherrima* merupakan daun pelindung (bractea) yang menjadi ciri dari tanaman ini.

Tabel 1 dapat dilihat bahwa aktivitas ekstrak *Euphorbia pulcherrima* (H) pada semua konsentrasi uji berbeda signifikan terhadap kontrol positif. Hasil tersebut dapat diartikan bahwa ekstrak *Euphorbia pulcherrima* (H) mempunyai potensi jauh lebih rendah dibanding kontrol positif. Adapun ekstrak dengan potensi penghambatan yang secara statistik setara dengan kontrol positif, antara lain *Jatropha multifida* (5 dan 10 mg/mL), *Stachytarpheta jamaicensis* (10 mg/mL), *Centella asiatica* (10 mg/mL), *Euphorbia pulcherrima* (M) (5 dan 10 mg/mL), dan *Angelica keiskei* (2,5; 5 dan 10 mg/mL). Ekstrak tanaman *Euphorbia*

pulcherrima dengan sampel daun ke-11 hingga 15 yang dikeringkan dengan oven memiliki zona hambat sebesar 15,92 mm terhadap *S. aureus* pada konsentrasi 20 mg/100 μ L (Ibrahim *et al.*, 2019). Pada penelitian terdahulu, daun *Jatropha multifida* diketahui memiliki kadar hambat minimum (KHM) terhadap bakteri *S. aureus* antara 2,5-3.12 mg/mL (Anani *et al.*, 2016).

Hasil penelitian, terlihat bahwa ekstrak *Angelica keiskei* mempunyai potensi yang lebih baik dibanding ekstrak tanaman uji lainnya. Hal tersebut didukung oleh hasil statistik dari zona hambat pada konsentrasi uji terkecil yang tidak berbeda signifikan terhadap kontrol positif. Perlu dijadikan pengingat bahwa pada penelitian ini setiap cakram diberikan sampel sebesar 10 μ L sehingga pada cakram dengan konsentrasi 10 mg/mL terdapat kira-kira 100 μ g ekstrak. Penelitian sebelumnya oleh Wardani *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa ekstrak daun ashitaba konsentrasi 50 dan 100% dapat menghambat pertumbuhan *S. epidermidis* dengan diameter zona hambat sebesar 13.33 dan 19.66 berturut-turut. Penelitian lain oleh Putri (2022) menunjukkan ekstrak etanol 96% batang ashitaba konsentrasi 50% memiliki aktivitas antibakteri terbesar dengan diameter hambat 18 mm terhadap *Streptococcus mutans* ATCC 25175.

Tabel 1. Rata-rata diameter zona hambat ekstrak terhadap *Staphylococcus epidermidis*

Sampel	Diameter Hambat (mm) ^a		
	Konsentrasi ekstrak (mg/mL)		
	2,5	5	10
<i>Jatropha multifida</i>	9,17±1,76 ^b	10,50±0,50	10,87±0,81 ^c
<i>Stachytarpheta jamaicensis</i>	8,17±0,29 ^b	9,25±1,77 ^b	10,25±1,06
<i>Centella asiatica</i>	9,53±2,63 ^b	10,00±1,50 ^b	10,83±0,29 ^c
<i>Euphorbia pulcherrima</i> (H)	9,33±1,76 ^b	9,83±1,53 ^b	10,17±0,76 ^b
<i>Euphorbia pulcherrima</i> (M)	9,50±1,00 ^b	10,33±0,29	10,33±0,76
<i>Angelica keiskei</i>	10,25±2,47	11,33±1,44 ^c	11,43±1,01 ^c
Kontrol + (Ampisilin)		13,03±0,90	
Kontrol –		0,00±0,00	
Kontrol pelarut		0,00±0,00	

^a: Nilai adalah rerata dari triplikasi (n=3) ± standar deviasi

^b: berbeda signifikan terhadap Kontrol + (p < 0,05)

^c: berbeda signifikan terhadap *Stachytarpheta jamaicensis* 2,5 mg/mL (p < 0,05)

Penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Affandy *et al.*, (2021), diketahui bahwa semua ekstrak mengandung senyawa flavonoid dan fenolik. Kedua senyawa tersebut berperan dalam aktivitas antibakteri. Mekanisme aksi dari senyawa fenolik sebagai antibakteri antara lain merusak membran sel, penghambatan faktor virulensi seperti enzim dan toksin serta berperan dalam penghambatan pembentukan biofilm (Miklasińska-Majdanik *et al.*, 2018). Sedangkan mekanisme aksi flavonoid sebagai antibakteri adalah dengan menghambat sintesis asam nukleat, interferensi dalam fungsi normal membran sitoplasma, serta menghambat proses penempelan biofilm pada permukaan (Xie *et al.*, 2015).



Gambar 2. *Angelica keiskei* (Dokumentasi pribadi)

Penelitian oleh Affandy *et al.*, (2021) juga memperlihatkan hasil intensitas kandungan fenolik dan flavonoid dari semua ekstrak. Intensitas ini dilihat dari perubahan warna pada larutan akibat reaksi dari senyawa. Ekstrak metanol dari bractea *Euphorbia pulcherrima* mempunyai intensitas senyawa fenolik dan flavonoid paling tinggi dibandingkan ekstrak dari tanaman lain. Senyawa lain yang terdeteksi pada *Euphorbia pulcherrima* daun merah adalah saponin (tidak terdeteksi pada *Stachytarpheta jamaicensis*) dan steroid (tidak terdeteksi pada *Angelica keiskei*). Mekanisme saponin sebagai antibakteri yaitu mendegradasi dinding sel bakteri dan membran sitoplasma sehingga

menyebabkan kebocoran sel (Dong *et al.*, 2020).

Penelitian ini, hasil uji antibakteri pada ekstrak memperlihatkan bahwa *Angelica keiskei* mempunyai potensi yang lebih baik sebagai antibakteri pada *Staphylococcus epidermidis* dibandingkan dengan bractea *Euphorbia pulcherrima* yang memiliki intensitas flavonoid dan fenolik yang lebih tinggi. Kemungkinan yang terjadi adalah adanya senyawa lain dari *Angelica keiskei* yang walau dalam konsentrasi kecil bisa sangat berperan sebagai antibakteri dibandingkan senyawa yang terdeteksi di atas. *Angelica keiskei* sebagai tanaman pada keluarga *Apiaceae* sangat kaya dengan senyawa chalcone dan kumarin yang mempunyai banyak aktivitas biologis (Caesar & Cech, 2016). Dilaporkan xanthoangelol dan 4-hydroxyderricin yang merupakan senyawa turunan chalcone pada *Angelica keiskei* memiliki potensi setara dengan antibiotik gentamisin pada bakteri gram positif *Micrococcus luteus* (Inamori *et al.*, 1991). Senyawa kumarin dan turunannya pun telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri (Sahoo *et al.*, 2021). Kemungkinan kedua senyawa di atas yang memiliki peranan besar terhadap aktivitas, namun hal tersebut perlu dibuktikan dengan penelitian lanjutan.

Kesimpulan

Penelitian yang dilakukan membuktikan adanya aktivitas dari beberapa tanaman yang digunakan untuk membantu penyembuhan luka oleh masyarakat Lombok timur dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus epidermidis*. Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penggunaan tanaman dalam membantu proses penyembuhan luka dengan menghambat salah satu faktor eksternal yaitu adanya infeksi. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lanjut untuk mengetahui dengan pasti senyawa aktif terkait serta penelitian lanjut untuk mengetahui aktivitas terhadap faktor penyembuhan luka lainnya.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Mataram yang telah mendanai penelitian ini.

Referensi

- Affandy, F., Wirasisya, D. G., & Hanifa, N. I. (2021). Skrining fitokimia pada tanaman penyembuh luka di Lombok Timur. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 2(1), 1–6. DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v2i1.84>
- Ajjoun, M., Kharchoufa, L., Alami Merrouni, I., & Elachouri, M. (2022). Moroccan medicinal plants traditionally used for the treatment of skin diseases: From ethnobotany to clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology*, 297, 115532. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2022.115532>
- Anani, K., Adjrah, Y., Ameyapoh, Y., Karou, S., Agbonon, A., De Souza, C., & Gbeassor, M. (2016). Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activities of *Jatropha multifida* L. (Euphorbiaceae). *Pharmacognosy Research*, 8(2), 142–146. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.172657>
- Bessa, L. J., Fazii, P., Di Giulio, M., & Cellini, L. (2015). Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *International Wound Journal*, 12(1), 47–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/IWJ.12049>
- Bresc , M. S., Harris, L. G., Thompson, K., Stanic, B., Morgenstern, M., O'Mahony, L., Richards, R. G., & Moriarty, T. F. (2017). Pathogenic mechanisms and host interactions in *Staphylococcus epidermidis* device-related infection. *Frontiers in Microbiology*, 8(AUG), 1401. DOI: <https://doi.org/10.3389/FMICB.2017.01401/BIBTEX>
- Caesar, L. K., & Cech, N. B. (2016). A Review of the Medicinal Uses and Pharmacology of Ashitaba. *Planta Medica*, 82(14), 1236–1245. DOI: <https://doi.org/10.1055/S-0042-110496>
- Dong, S., Yang, X., Zhao, L., Zhang, F., Hou, Z., & Xue, P. (2020). Antibacterial activity and mechanism of action saponins from *Chenopodium quinoa* Willd. husks against foodborne pathogenic bacteria. *Industrial Crops and Products*, 149, 112350. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2020.112350>
- Ekonom, S. E., Tamokou, J. D. D., & Kuete, V. (2022). Methanol extract from the seeds of *Persea americana* displays antibacterial and wound healing activities in rat model. *Journal of Ethnopharmacology*, 282, 114573. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2021.114573>
- Elfahmi, E., Woerdenbag, H. J., & Kayser, O. (2014). Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use. *Journal of Herbal Medicine*, 4(2), 51–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2014.01.002>
- Graz, B., Kitua, A. Y., & Malebo, H. M. (2011). To what extent can traditional medicine contribute a complementary or alternative solution to malaria control programmes? *Malaria Journal*, 10(SUPPL. 1), 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-S1-S6/FIGURES/1>
- Guo, S. A., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219–229. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Ibrahim, A. T., Sukenti, K., & Wirasisya, D. G. (2019). Uji Potensi Antimikroba Ekstrak Metanol Daun Kastuba (*Euphorbia pulcherrima* Willd.). *Natural B*, 5(1), 13–18. URL: https://www.researchgate.net/profile/Kurniasih_Sukenti/publication/335909576_Uji_Potensi_Antimikroba_Ekstrak_Metanol_Daun_Kastuba_Euphorbia_pulcherrima_Willd/links/5d83157b299bf1996f7766b3/Uji-Potensi-Antimikroba-Ekstrak-Metanol-Daun-Kastuba-Euphorbia-pulcherrima
- Inamori, Y., Baba, K., Tsujibo, H., Taniguchi, M., Nakata, K., & Kozawa, M. (1991). Antibacterial Activity of Two Chalcones, Xanthoangelol and 4-Hydroxyderricin, Isolated from the Root of *Angelica keiskei* KOIDZUMI. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39(6), 1604–1605. DOI: <https://doi.org/10.1248/CPB.39.1604>
- Kaushik, D., Mohan, M., Borade, D. M., & Swami, O. C. (2014). Ampicillin: Rise Fall and Resurgence. *Journal of Clinical*

- and *Diagnostic Research: JCDR*, 8(5), ME01. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8777.4356>
- Mhlongo, F., Cordero-Maldonado, M. L., Crawford, A. D., Katerere, D., Sandasi, M., Hattingh, A. C., Koekemoer, T. C., van de Venter, M., & Viljoen, A. M. (2022). Evaluation of the wound healing properties of South African medicinal plants using zebrafish and in vitro bioassays. *Journal of Ethnopharmacology*, 286, 114867. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2021.114867>
- Miklasińska-Majdanik, M., Kępa, M., Wojtyczka, R. D., Idzik, D., & Wąsik, T. J. (2018). Phenolic Compounds Diminish Antibiotic Resistance of *Staphylococcus Aureus* Clinical Strains. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10). DOI: <https://doi.org/10.3390/IJERPH15102321>
- Namvar, A. E., Bastarahang, S., Abbasi, N., Ghehi, G. S., Farhadbakhtiaran, S., Arezi, P., Hosseini, M., Baravati, S. Z., Jokar, Z., & Chermahin, S. G. (2014). Clinical characteristics of *Staphylococcus epidermidis*: a systematic review. *GMS Hygiene and Infection Control*, 9(3), Doc23. DOI: <https://doi.org/10.3205/DGKH000243>
- Picardi, A., Lega, I., & Tarolla, E. (2013). Suicide risk in skin disorders. *Clinics in Dermatology*, 31(1), 47–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMAT.OL.2011.11.006>
- Putri, L. A. M. (2022). Test antibacterial activity from ashitaba stem ethanol extract (*Angelica keiskei* (Miq.) Koidz) against *Streptococcus mutans*. *Strada Journal of Pharmacy*, 4(1), 13–17. DOI: <https://thesjp.org/index.php/SJP/article/view/47>
- Rahimmalek, M., & Goli, S. A. H. (2013). Evaluation of six drying treatments with respect to essential oil yield, composition and color characteristics of *Thymys daenensis* subsp. *daenensis*. Celak leaves. *Industrial Crops and Products*, 42(1), 613–619. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2012.06.012>
- Sahoo, C. R., Sahoo, J., Mahapatra, M., Lenka, D., Kumar Sahu, P., Dehury, B., Nath Padhy, R., & Kumar Paidesetty, S. (2021). Coumarin derivatives as promising antibacterial agent(s). *Arabian Journal of Chemistry*, 14(2), 102922. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2020.102922>
- Sharma, K., Ko, E. Y., Assefa, A. D., Ha, S., Nile, S. H., Lee, E. T., & Park, S. W. (2015). Temperature-dependent studies on the total phenolics, flavonoids, antioxidant activities, and sugar content in six onion varieties. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(2), 243–252. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JFDA.2014.10.005>
- Shrivastav, A., Mishra, A. K., Ali, S. S., Ahmad, A., Abuzinadah, M. F., & Khan, N. A. (2018). In vivo models for assesment of wound healing potential: A systematic review. *Wound Medicine*, 20, 43–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.WNDM.2018.01.003>
- Sudsai, T., Tungcharoen, P., & Tewtrakul, S. (2022). Wound healing properties of pharmaceutical gel containing isopimarane diterpene isolated from *Kaempferia galanga* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 289, 115052. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2022.115052>
- Taisir Ibrahim, A., Sukenti, K., Gita Wirasisya, D., Studi Farmasi, P., Kedokteran, F., Mataram, U., Biologi, J., & Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, F. (2019). Antimicrobial Potential of Methanol Extract from Kastuba Leaf (*Euphorbia pulcherrima* Willd.). *Natural B, Journal of Health and Environmental Sciences*, 5(1), 13–18.
- Truong, D.-H., Nguyen, H., Thuy, N., Ta, A., Bui, A. V., Do, H., & Nguyen, H. C. (2019). Evaluation of the Use of Different Solvents for Phytochemical Constituents, Antioxidants, and In Vitro Anti-Inflammatory Activities of *Severinia buxifolia*. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8178294>

Wardani, A. K., Fitriana, Y., & Malfadinata, S. (2020). Uji aktivitas antibakteri penyebab jerawat *Staphylococcus epidermidis* menggunakan ekstrak daun ashitaba (*Angelica keiskei*). *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 14–19. DOI: <https://doi.org/10.31764/lf.v1i1.1206>

Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., & Ren, L. (2015). Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Current Medicinal Chemistry*, 22(1), 132–149. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443>