



Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana*) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada Isolat Ulkus Diabetikum

**Rima Via Angraini^{1*}, Adinugraha Amarullah², Carisa Salsabilla Wiyantie³, Lisa Revalina⁴,
Christine Amanda Novitri⁵**

^{1*,3,4,5}Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo, Indonesia

²Program Studi D3 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo, Indonesia

Email: ^{1*}rimaviaa@uam.ac.id, ²adiamarullah@gmail.com, ³carisalsabilla521@gmail.com, ⁴lisarevalina123@gmail.com, ⁵mandatine11@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus is a long term metabolic disease that may trigger various complications, including diabetic ulcers. These ulcers are highly vulnerable to bacterial infection, especially by Staphylococcus aureus, which can delay wound healing and worsen the patient's condition. This study was conducted to determine the antibacterial activity of ethanol extract of bidara leaves (Ziziphus mauritiana L.) against Staphylococcus aureus isolated from diabetic ulcer wounds. The research employed an experimental laboratory design using the well diffusion technique on Mueller Hinton Agar media. Bidara leaf extract was tested at concentrations of 5%, 10%, and 15%. Chloramphenicol was applied as the positive control, while DMSO and distilled water were used as negative and neutral controls. Antibacterial effectiveness was assessed based on the diameter of the inhibition zone formed around each well. The findings demonstrated that the ethanol extract of bidara leaves was able to inhibit the growth of Staphylococcus aureus at all tested concentrations. The strongest inhibitory effect was observed at the 15% concentration. Statistical evaluation using one way ANOVA revealed a significant difference between treatment groups ($p < 0.05$). The antibacterial activity is thought to be associated with the presence of bioactive compounds, including flavonoids, alkaloids, tannins, and saponins, which may interfere with bacterial cell function and growth. In summary, ethanol extract of bidara leaves shows promising potential as a natural antibacterial agent against Staphylococcus aureus isolated from diabetic ulcers.

Keywords: Diabetes Mellitus, Bidara, Staphylococcus Aureus.

Abstrak

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi, salah satunya ulkus diabetikum yang mudah mengalami infeksi bakteri, terutama Staphylococcus aureus. Infeksi pada ulkus diabetes dapat memperlambat proses penyembuhan dan meningkatkan risiko komplikasi yang lebih berat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari ulkus diabetes. Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorik dengan metode difusi sumuran menggunakan media Mueller Hinton Agar. Ekstrak etanol daun bidara diuji dalam beberapa konsentrasi, yaitu 5%, 10%, dan 15%. Kloramfenikol digunakan sebagai kontrol positif, sedangkan DMSO dan akuades digunakan sebagai kontrol negatif dan kontrol netral. Aktivitas antibakteri ditentukan berdasarkan pengukuran diameter zona hambat yang terbentuk di sekitar sumuran. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun bidara mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada seluruh konsentrasi pengujian. Diameter zona hambat terbesar diperoleh pada konsentrasi 15%, yang menunjukkan aktivitas antibakteri paling optimal dibandingkan konsentrasi lainnya. Hasil analisis statistik menggunakan uji ANOVA memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Aktivitas antibakteri tersebut diduga berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder dalam daun bidara, seperti

flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin yang memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun bidara berpotensi dikembangkan sebagai antibakteri alami terhadap *Staphylococcus aureus* pada kasus ulkus diabetes melitus.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Bidara, *Staphylococcus Aureus*.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang prevalensinya terus mengalami peningkatan di berbagai negara dan menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia (Du et al., 2022). Bertambahnya jumlah penderita diabetes melitus turut meningkatkan risiko terjadinya komplikasi kronis, baik mikrovaskular maupun makrovaskular. Salah satu komplikasi yang paling sering ditemukan adalah ulkus diabetes atau diabetic foot ulcer (DFU), yaitu luka kronis pada ekstremitas bawah yang dapat berkembang menjadi infeksi serius apabila tidak ditangani secara optimal (Macdonald et al., 2021). Ulkus diabetes merupakan luka kronis yang sulit sembuh dan sering mengalami infeksi bakteri, sehingga berpotensi menyebabkan amputasi hingga kematian jika tidak ditangani secara optimal. Infeksi pada ulkus diabetes umumnya dipicu oleh berbagai bakteri patogen, dengan *Staphylococcus aureus* sebagai salah satu mikroorganisme yang paling sering ditemukan (Wada et al., 2023). Bakteri ini memiliki tingkat virulensi yang tinggi dan mampu memperparah kondisi luka melalui pembentukan toksin serta kerusakan jaringan. Selain itu, meningkatnya kejadian resistensi terhadap berbagai jenis antibiotik menyebabkan penanganan infeksi menjadi semakin kompleks dan dapat menghambat proses penyembuhan ulkus diabetes (Du et al., 2022). Kondisi ini menjadi masalah serius dalam praktik klinis karena terapi antibiotik konvensional semakin terbatas efektivitasnya akibat meningkatnya resistensi antimikroba.

Peningkatan resistensi antibiotik mendorong eksplorasi tanaman obat sebagai sumber senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan sebagai antibakteri alternatif (Ghanimi et al., 2022). Salah satu tanaman yang memiliki potensi tersebut adalah bidara (*Ziziphus mauritiana* L.), yang banyak tumbuh dan dimanfaatkan di Indonesia. Daun bidara dilaporkan mengandung berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin (Mohamadou et al., 2021). Senyawa bioaktif dalam daun bidara memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi, sehingga berpotensi mendukung penyembuhan luka serta menghambat infeksi pada ulkus diabetes.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengkaji aktivitas antibakteri dari *Ziziphus mauritiana*. Penelitian yang dilakukan oleh Rafiq dan Ameen (2025) Ekstrak daun *Ziziphus mauritiana*, terutama ekstrak hidroetanol, dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri multiresisten seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, dengan zona hambat masing-masing 20 mm dan 19 mm pada konsentrasi 100 mg/mL serta nilai MIC 6 mg/mL. Ekstrak ini juga menunjukkan kemampuan menekan pertumbuhan bakteri dan menghambat biofilm, sehingga berpotensi sebagai terapi pendukung alami pada infeksi bakteri resisten (Rafiq & Ameen, 2025). Berbagai bagian bidara, terutama daun dan akar, dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri patogen termasuk *Staphylococcus aureus*. Aktivitas ini berkaitan dengan metabolit sekunder yang dapat merusak dinding sel, menghambat pertumbuhan bakteri, dan berpotensi meningkat bila dikombinasikan dengan tanaman herbal lain. Penelitian oleh Pauloi dan Salim (2025) menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun bidara dengan beberapa tanaman obat dapat meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap berbagai mikroorganisme patogen. Hasil tersebut mengindikasikan adanya efek sinergis antarsenyawa bioaktif yang mampu memperkuat daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri. (Pauloi & Salim, 2025).

Meskipun aktivitas antibakteri *Ziziphus mauritiana* telah banyak dilaporkan, sebagian besar penelitian sebelumnya masih memiliki keterbatasan dalam aspek relevansi klinis. Penelitian Rafiq dan Ameen (2025), misalnya, telah menunjukkan bahwa ekstrak *Ziziphus mauritiana* memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri multiresisten seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, serta menunjukkan potensi antibiofilm. Namun, penelitian tersebut belum secara spesifik mengevaluasi aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* yang berasal dari isolat klinis ulkus diabetikum. Sementara itu, penelitian Saraswati et al. (2023) telah menguji aktivitas ekstrak daun bidara terhadap *Staphylococcus aureus*, tetapi isolat yang digunakan berasal dari kasus mastitis, bukan dari ulkus diabetikum. Dengan demikian, masih terdapat kesenjangan penelitian mengenai efektivitas ekstrak daun bidara terhadap *Staphylococcus aureus* isolat ulkus diabetikum, karena bakteri dari luka kronis diabetes dapat memiliki karakter virulensi, biofilm, adaptasi jaringan, dan resistensi antibiotik yang berbeda dari galur standar laboratorium.

Penelitian terdahulu di Indonesia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun bidara memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*, meskipun tingkat efektivitasnya dipengaruhi oleh konsentrasi ekstrak yang digunakan (Mardhiyani & Afriani, 2021). Peningkatan konsentrasi ekstrak umumnya meningkatkan daya hambat terhadap bakteri, sehingga daun bidara berpotensi sebagai antibakteri alami. Aktivitas ini diduga berkaitan dengan kandungan fenolik dan flavonoid yang dapat mengganggu membran serta metabolisme bakteri, sehingga relevan sebagai alternatif antibakteri pada ulkus diabetes (Syahriell et al., 2025).

Meskipun potensi antibakteri daun bidara telah banyak diteliti, masih terdapat beberapa keterbatasan yang menunjukkan adanya research gap pada penelitian sebelumnya (Rafiq & Ameen, 2025). Sebagian besar penelitian hanya menggunakan bakteri uji umum dan belum banyak memanfaatkan isolat klinis yang berasal langsung dari ulkus diabetes melitus. Selain itu, metode pengujian dan variasi konsentrasi ekstrak yang digunakan pada setiap penelitian masih beragam, sehingga hasil yang diperoleh belum menunjukkan konsistensi dalam menentukan konsentrasi ekstrak yang paling efektif sebagai antibakteri. Penggunaan isolat klinis dari pasien ulkus diabetikum memiliki signifikansi yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan bakteri galur standar seperti ATCC. Galur ATCC umumnya digunakan untuk menjamin konsistensi dan reproduibilitas pengujian laboratorium, tetapi belum tentu mencerminkan kompleksitas bakteri yang ditemukan pada luka pasien. Pada ulkus diabetikum, *Staphylococcus aureus* berada dalam lingkungan mikro yang khas, seperti kondisi hiperglikemia, jaringan nekrotik, perfusi darah yang buruk, inflamasi kronis, serta paparan antibiotik berulang. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan perubahan karakter bakteri, termasuk peningkatan kemampuan bertahan hidup, pembentukan biofilm, serta munculnya resistensi antimikroba. Oleh karena itu, pengujian menggunakan isolat klinis ulkus diabetikum lebih representatif untuk menilai potensi ekstrak daun bidara sebagai kandidat antibakteri alami yang relevan secara klinis. Hal ini juga memperkuat kebaruan penelitian, karena penelitian ini tidak hanya menguji aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* secara umum, tetapi secara khusus menggunakan isolat dari kasus ulkus diabetes melitus.

Keterbatasan lainnya adalah masih minimnya penelitian yang secara khusus mengevaluasi aktivitas antibakteri ekstrak daun bidara terhadap *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari ulkus diabetes menggunakan pendekatan eksperimental yang terstandarisasi. Beberapa penelitian juga lebih berfokus pada identifikasi kandungan fitokimia dan aktivitas antibakteri secara umum tanpa mengaitkan secara langsung

dengan aplikasi klinis pada kasus ulkus diabetes. Kondisi tersebut menunjukkan perlunya penelitian yang lebih spesifik untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun bidara terhadap bakteri penyebab infeksi pada ulkus diabetes (Mardhiyani & Afriani, 2021; Pauloi & Salim, 2025; Rafiq & Ameen, 2025). Berdasarkan permasalahan tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari ulkus diabetes melitus menggunakan metode difusi sumuran dengan beberapa variasi konsentrasi ekstrak (Yuziani et al., 2025). Pendekatan ini diharapkan mampu memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai kemampuan daya hambat ekstrak daun bidara serta menentukan konsentrasi optimum yang menghasilkan aktivitas antibakteri terbaik.

Urgensi penelitian ini juga didukung oleh meningkatnya masalah resistensi antibiotik pada infeksi kaki diabetik. Studi retrospektif terbaru di Indonesia oleh Tarigan et al. (2025) pada pasien infeksi kaki diabetik di Sumatera Utara melaporkan bahwa isolat Gram-positif didominasi oleh *Staphylococcus aureus*, termasuk isolat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* atau MRSA. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa antibiotik yang sering digunakan dalam praktik klinis seperti ampisilin dan amoksisilin memiliki sensitivitas yang sangat rendah, yaitu sekitar 10,0% dan 9,6%, sedangkan antibiotik seperti linezolid, amikasin, dan vankomisin masih menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi terhadap isolat yang diuji. Temuan ini menegaskan bahwa terapi antibiotik empiris pada kasus ulkus diabetikum tidak selalu efektif apabila tidak disesuaikan dengan pola kuman dan resistensi lokal. Oleh karena itu, eksplorasi bahan alam seperti ekstrak etanol daun bidara menjadi penting sebagai upaya awal dalam menemukan kandidat antibakteri alternatif atau terapi pendukung pada infeksi ulkus diabetikum.

Berdasarkan uraian tersebut, Kebaruan penelitian ini terletak pada penggunaan *Staphylococcus aureus* isolat klinis ulkus diabetes melitus, sehingga lebih merepresentasikan kondisi infeksi luka diabetes dibandingkan galur standar. Penelitian ini juga mengevaluasi variasi konsentrasi ekstrak etanol daun bidara untuk menentukan daya hambat paling optimal sebagai dasar pengembangan kandidat antibakteri alami pada infeksi ulkus diabetikum.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Tahapan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan kuantitatif yang bertujuan untuk menguji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari ulkus diabetes melitus. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli hingga Oktober di Laboratorium Kimia Organik dan Laboratorium Mikrobiologi Universitas Anwar Medika, Sidoarjo, Jawa Timur. Isolat bakteri ulkus diabetes diperoleh dari fasilitas pelayanan perawatan luka di Surabaya dengan prosedur aseptik.

2.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi peralatan gelas seperti gelas beker, labu Erlenmeyer, tabung reaksi, pipet tetes, gelas ukur, dan cawan petri. Peralatan instrumen yang digunakan antara lain timbangan analitik, autoklaf, inkubator, rotary vacuum evaporator, waterbath, mikropipet, spektrofotometer, dan laminar air flow. Alat penunjang lainnya meliputi jarum ose, pinset, korek api/spiritus, kertas saring, aluminium foil, dan desikator.

Bahan yang digunakan meliputi daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) yang diperoleh dari wilayah Jawa Timur, pelarut etanol 96%, Dimethyl Sulfoxide (DMSO), akuades steril, media kultur seperti Nutrient Agar (NA), Mueller Hinton Agar (MHA), dan Nutrient Broth (NB), serta reagen untuk uji fitokimia. Isolat bakteri yang digunakan adalah *Staphylococcus aureus* standar (ATCC) dan isolat klinis dari ulkus diabetes. Kloramfenikol digunakan sebagai kontrol positif dalam uji antibakteri.

2.3 Preparasi Sampel

Daun bidara segar dicuci menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran, kemudian dikeringkan pada suhu ruang selama ± 7 hari hingga diperoleh simplisia kering. Simplisia selanjutnya dihaluskan menggunakan blender dan diayak dengan ayakan nomor 60 untuk memperoleh serbuk homogen. Serbuk simplisia disimpan dalam wadah tertutup rapat untuk mencegah kontaminasi dan degradasi senyawa aktif.

2.4 Proses Ekstraksi

Sebanyak 300 gram serbuk daun bidara dimaserasi menggunakan 3 liter etanol 96% selama 5 hari pada suhu ruang dengan pengadukan sesekali. Hasil maserasi kemudian disaring menggunakan corong Buchner untuk memisahkan filtrat dari ampas. Filtrat yang diperoleh dikonsentrasikan menggunakan rotary vacuum evaporator pada suhu $\pm 49^\circ\text{C}$ hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kemudian disimpan dalam botol gelap pada suhu rendah untuk menjaga stabilitas senyawa aktif.

2.5 Skrining Fitokimia

Ekstrak etanol daun bidara dianalisis secara kualitatif untuk mengetahui kandungan metabolit sekundernya, meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin, dengan menggunakan metode pereaksi kimia sebagai indikator identifikasi senyawa aktif. Uji alkaloid dilakukan menggunakan pereaksi Dragendorff, uji flavonoid menggunakan reaksi magnesium-HCl, uji saponin dengan metode pembentukan buih, dan uji tanin menggunakan larutan FeCl_3 . Selain itu, dilakukan analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT) untuk memperkuat identifikasi senyawa berdasarkan nilai R_f dan pola bercak.

2.6 Persiapan Kultur Bakteri

Isolat *Staphylococcus aureus* dari ulkus diabetes diinokulasikan pada media Blood Agar Plate (BAP) dan Nutrient Agar (NA), kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C . Identifikasi bakteri dilakukan melalui pewarnaan Gram dan pengamatan mikroskopis. Kultur yang telah teridentifikasi kemudian diinokulasikan ke dalam Nutrient Broth (NB) dan diinkubasi selama 24 jam. Suspensi bakteri selanjutnya disesuaikan kekeruhannya dengan standar McFarland 0,5 atau setara $\pm 1,5 \times 10^8$ CFU/mL untuk memperoleh kepadatan inokulum yang seragam sebelum digunakan dalam uji aktivitas antibakteri.

2.7 Uji Aktivitas Antibakteri

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan menggunakan metode difusi sumuran pada media Mueller Hinton Agar (MHA). Media MHA yang telah disterilkan dituangkan ke dalam cawan petri dan dibiarkan memadat. Suspensi bakteri dengan kepadatan setara standar McFarland 0,5 diinokulasikan sebanyak 100 μL pada permukaan media, kemudian diratakan secara aseptik. Setelah permukaan media mengering, dibuat sumuran menggunakan pencadang steril berdiameter 6 mm.

Ekstrak etanol daun bidara diuji menggunakan tiga variasi konsentrasi, yaitu 5%, 10%, dan 15%. Sebanyak 5 µL dari masing-masing konsentrasi ekstrak dimasukkan ke dalam sumuran yang telah dibuat pada media uji. Kloramfenikol digunakan sebagai kontrol positif, sedangkan DMSO dan akuades digunakan sebagai kontrol negatif dan kontrol netral. Seluruh perlakuan dilakukan sebanyak dua kali pengulangan untuk meningkatkan validitas hasil pengujian.

Cawan petri selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah proses inkubasi selesai, diameter zona hambat yang terbentuk di sekitar sumuran diukur menggunakan penggaris dengan satuan milimeter. Besarnya zona hambat digunakan sebagai indikator dalam menentukan aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun bidara terhadap pertumbuhan bakteri uji.

Bagian yang ditambahkan untuk menjawab reviewer adalah McFarland 0,5, 100 µL suspensi bakteri, dan diameter sumuran 6 mm. Di artikel asli, volume inokulum 100 µL dan volume ekstrak 5 µL sudah ada, tetapi McFarland 0,5 dan diameter pencadang belum tertulis jelas.

2.8 Analisis Data

Data diameter zona hambat dianalisis menggunakan SPSS dan disajikan sebagai rata-rata ± standar deviasi. Sebelum uji One Way ANOVA, dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk dan homogenitas Levene's test. Data yang memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas dianalisis dengan One Way ANOVA, kemudian dilanjutkan uji Tukey HSD apabila terdapat perbedaan signifikan pada $p < 0,05$.

2.9 Etika Penelitian

Pengambilan sampel klinis dilakukan dengan memperhatikan prinsip etika penelitian, termasuk persetujuan dari pihak terkait dan menjaga kerahasiaan identitas pasien. Seluruh prosedur penelitian dilakukan sesuai dengan standar laboratorium mikrobiologi dan prinsip biosafety untuk mencegah kontaminasi serta menjaga keselamatan peneliti.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil

3.1.1 Determinasi dan Ekstraksi Sampel

Hasil determinasi tanaman yang dilakukan di Laboratorium Herbal Materia Medica Batu, Malang, menunjukkan bahwa sampel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan daun dari *Ziziphus mauritiana* L. yang termasuk dalam famili Rhamnaceae. Determinasi ini penting untuk memastikan keabsahan bahan uji sehingga hasil penelitian dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah.

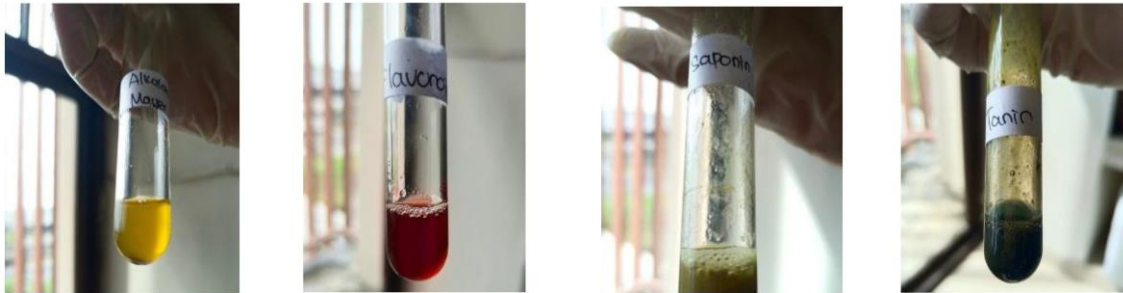
Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Dari 327 gram serbuk simplisia daun bidara, diperoleh ekstrak kental sebanyak 33,50 gram. Berdasarkan perhitungan rendemen, diperoleh nilai sebesar 10,24%. Nilai rendemen ini menunjukkan bahwa pelarut etanol mampu mengekstraksi senyawa aktif dalam jumlah yang cukup baik dari daun bidara. Secara visual, ekstrak yang diperoleh berwarna hijau kecoklatan dengan tekstur kental dan aroma khas tanaman.

3.1.2 Hasil Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak etanol daun bidara secara kualitatif menggunakan pereaksi kimia spesifik. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak daun bidara

mengandung beberapa golongan senyawa aktif, antara lain alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Keberadaan senyawa-senyawa tersebut diduga berperan dalam aktivitas antibakteri yang dimiliki oleh ekstrak daun bidara.

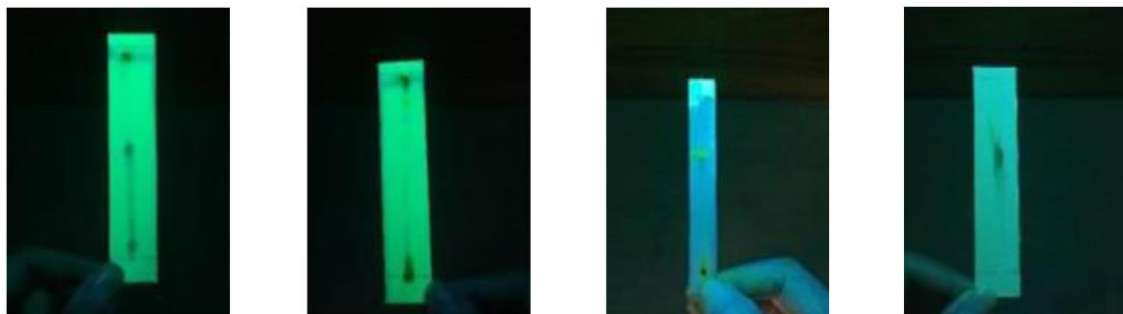
Hasil positif pada pengujian alkaloid ditunjukkan dengan terbentuknya endapan setelah penambahan pereaksi Dragendorff. Pengujian flavonoid menunjukkan perubahan warna menjadi kuning kemerahan setelah penambahan serbuk magnesium dan HCl pekat. Pada uji saponin, terbentuk buih stabil yang mampu bertahan lebih dari 10 menit, sedangkan pengujian tanin menghasilkan perubahan warna menjadi hijau kehitaman setelah penambahan larutan FeCl₃. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun bidara mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang berpotensi memberikan efek antibakteri.



Gambar 1. Hasil Uji Peraksi Kimia: Alkaloid (+), Flavonoid (+), Saponin (+), Tanin (+)

Hasil skrining fitokimia tersebut diperkuat melalui analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT) yang menunjukkan terbentuknya beberapa bercak dengan nilai Rf berbeda pada masing-masing sistem pelarut. Perbedaan nilai Rf mengindikasikan adanya beragam senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol daun bidara.

Pengamatan bercak di bawah sinar UV 254 nm dan 366 nm memperlihatkan pola fluoresensi dan intensitas warna yang berbeda, yang menandakan keberadaan senyawa aktif dengan karakteristik kimia tertentu. Hasil analisis KLT tersebut mendukung hasil uji fitokimia sebelumnya dan menunjukkan bahwa ekstrak daun bidara mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi memiliki aktivitas biologis, terutama sebagai antibakteri.



Gambar 2. Hasil KLT: Alkaloid (+), Flavonoid (+), Saponin (+), Tanin (+)

Hasil KLT menunjukkan adanya bercak pada ekstrak etanol daun bidara dengan estimasi nilai Rf alkaloid 0,50, flavonoid 0,10, saponin 0,59, dan tanin 0,57. Perbedaan nilai Rf tersebut mendukung hasil skrining fitokimia bahwa ekstrak mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin yang berpotensi berperan dalam aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

3.1.3 Identifikasi Bakteri

Isolat bakteri yang diperoleh dari sampel ulkus diabetes melitus dikultur pada media Blood Agar Plate (BAP) dan Nutrient Agar (NA). Setelah proses inkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C, koloni bakteri memperlihatkan karakteristik morfologi yang khas, yaitu berbentuk bulat, berwarna kuning keemasan, serta memiliki permukaan koloni yang halus dan mengkilap. Karakteristik tersebut mengarah pada ciri pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

Hasil pewarnaan Gram menunjukkan bakteri Gram positif berbentuk kokus bergerombol, sehingga isolat diidentifikasi sebagai *Staphylococcus aureus* dan digunakan sebagai bakteri uji antibakteri ekstrak etanol daun bidara.

3.1.4 Hasil Uji Aktivitas Antibakteri

Uji antibakteri dilakukan dengan metode difusi sumuran pada media MHA, dengan diameter zona hambat sebagai parameter setelah inkubasi 24 jam pada suhu 37°C. Hasil pengukuran diameter zona hambat disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Diameter Zona Hambat Ekstrak Daun Bidara terhadap *Staphylococcus aureus*

Perlakuan	<i>Staphylococcus aureus</i> (mm)	Ulkus Diabetikum (mm)	Rata-rata (mm) ± SD
Kloramfenikol (Kontrol +)	4	12	8,00 ± 0,37
Kontrol Netral	0	0	0,00 ± 0,00
Ekstrak 5%	12	9	10,50 ± 0,50
Ekstrak 10%	9	8,3	8,65 ± 0,47
Ekstrak 15%	15	12	12,50 ± 0,45

Berdasarkan Tabel 1, ekstrak etanol daun bidara mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada seluruh konsentrasi uji. Zona hambat tertinggi diperoleh pada konsentrasi 15% sebesar 12,50 mm, diikuti konsentrasi 5% sebesar 10,50 mm dan 10% sebesar 8,65 mm, sehingga variasi konsentrasi ekstrak memengaruhi aktivitas antibakteri.

Kontrol positif kloramfenikol menghasilkan zona hambat 8,00 mm, sedangkan kontrol netral tidak menunjukkan zona hambat. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan berasal dari senyawa aktif ekstrak daun bidara. Secara umum, peningkatan konsentrasi ekstrak cenderung meningkatkan aktivitas antibakteri, meskipun pada konsentrasi 10% terjadi penurunan zona hambat yang diduga akibat hambatan difusi senyawa aktif karena peningkatan viskositas ekstrak.

3.1.5 Analisis Statistik

Data diameter zona hambat yang diperoleh dianalisis menggunakan uji One Way Analysis of Variance (ANOVA) untuk mengetahui adanya perbedaan aktivitas antibakteri antar kelompok perlakuan. Hasil analisis menunjukkan nilai F sebesar 58,10 dengan nilai signifikansi (p-value) sebesar 0,000 ($p < 0,05$), yang menandakan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan yang diuji. Untuk mengetahui perbedaan secara lebih spesifik antar kelompok, dilakukan uji lanjut menggunakan metode Tukey HSD. Hasil uji menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak 15% memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya

maupun kontrol. Konsentrasi 5% juga menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap konsentrasi 10% dan kelompok kontrol. Sementara itu, antara konsentrasi 10% dan kontrol tidak ditemukan perbedaan yang signifikan secara statistik. Hasil tersebut menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun bidara berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri yang dihasilkan, dengan konsentrasi 15% memberikan efek penghambatan paling optimal terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

3.1.6 Klasifikasi Aktivitas Antibakteri

Berdasarkan klasifikasi zona hambat, ekstrak daun bidara konsentrasi 15% menunjukkan aktivitas antibakteri kuat karena menghasilkan diameter terbesar, sedangkan konsentrasi 5% dan 10% masih tergolong sedang. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak cenderung meningkatkan efektivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

3.2 Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari ulkus diabetes melitus (Rafiq & Ameen, 2025). Aktivitas antibakteri ekstrak daun bidara ditunjukkan oleh terbentuknya zona hambat pada konsentrasi 5%, 10%, dan 15%, sehingga mendukung potensinya sebagai antibakteri alami untuk infeksi ulkus diabetes (Mardhiyani & Afriani, 2021). Penghambatan terhadap *Staphylococcus aureus* penting karena bakteri ini berperan dalam infeksi ulkus diabetes yang dapat memperlambat penyembuhan luka dan meningkatkan risiko komplikasi (Wada et al., 2023). Konsentrasi 15% menghasilkan zona hambat tertinggi sebesar 12,50 mm, diikuti konsentrasi 5% sebesar 10,50 mm dan 10% sebesar 8,65 mm. Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak cenderung meningkatkan aktivitas antibakteri, meskipun tidak linier karena terjadi penurunan zona hambat pada konsentrasi 10%. (Yuziani et al., 2025)

Fenomena ini dapat dijelaskan oleh difusi senyawa aktif pada media agar. Peningkatan konsentrasi ekstrak dapat meningkatkan jumlah senyawa aktif yang berdifusi, tetapi viskositas yang lebih tinggi dapat menghambat difusi sehingga aktivitas antibakteri tidak selalu meningkat secara optimal (Hossain, 2024). Penurunan zona hambat pada konsentrasi 10% diduga tidak hanya dipengaruhi oleh viskositas ekstrak yang menghambat difusi senyawa aktif, tetapi juga kemungkinan interaksi antagonis antar-metabolit sekunder pada kadar tertentu. Interaksi ini dapat memengaruhi kelarutan, stabilitas, dan kemampuan senyawa aktif mencapai sel bakteri, sehingga aktivitas antibakteri tidak selalu meningkat secara linier seiring kenaikan konsentrasi ekstrak. Dengan demikian, konsentrasi 10% kemungkinan belum menjadi konsentrasi optimum dalam menghambat *Staphylococcus aureus* (Choudhury, 2022; Vaou et al., 2022).

Pada kondisi uji tertentu, ekstrak daun bidara 15% menunjukkan zona hambat lebih besar dibandingkan kloramfenikol. Hal ini mengindikasikan potensi ekstrak daun bidara sebagai antibakteri alternatif, terutama dalam menghadapi peningkatan resistensi antibiotik (Mancuso et al., 2021). Ekstrak daun bidara konsentrasi 15% menghasilkan zona hambat sebesar 12,50 mm, sedangkan kloramfenikol sebagai kontrol positif menghasilkan zona hambat sebesar 8,00 mm. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak 15% memiliki aktivitas penghambatan yang kuat pada kondisi uji ini. Namun, temuan tersebut belum dapat langsung disimpulkan sebagai bukti resistensi isolat klinis terhadap kloramfenikol, karena penelitian ini tidak melakukan uji kepekaan antibiotik terstandar, seperti metode disk diffusion berdasarkan standar CLSI atau penentuan MIC. Zona

hambat kloramfenikol yang lebih kecil dapat mengindikasikan kemungkinan penurunan sensitivitas isolat terhadap antibiotik tersebut, tetapi perlu dikonfirmasi melalui uji resistensi antibiotik yang lebih spesifik. Dengan demikian, hasil ini lebih tepat dimaknai sebagai indikasi awal bahwa ekstrak daun bidara 15% memiliki potensi antibakteri yang menjanjikan terhadap isolat klinis *S. aureus* dari ulkus diabetikum.

Aktivitas antibakteri ekstrak daun bidara diduga berasal dari kandungan senyawa metabolit sekunder yang teridentifikasi melalui skrining fitokimia, yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin. Keempat golongan senyawa ini telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri melalui berbagai mekanisme.

Flavonoid diketahui memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis asam nukleat bakteri, merusak membran sel, serta mengganggu fungsi enzim penting dalam metabolisme bakteri (Zhou et al., 2023). Selain itu, flavonoid juga dapat berperan sebagai agen antioksidan yang membantu mengurangi stres oksidatif pada jaringan luka, sehingga mendukung proses penyembuhan (Dias et al., 2021).

Tanin bekerja dengan cara mengendapkan protein pada dinding sel bakteri, sehingga menyebabkan kerusakan struktur sel dan menghambat pertumbuhan mikroorganisme (Muscolo et al., 2024). Saponin memiliki mekanisme kerja dengan menurunkan tegangan permukaan membran sel, yang dapat menyebabkan kebocoran komponen intraseluler dan akhirnya menyebabkan lisis sel (Li & Monje-Galvan, 2023). Sementara itu, alkaloid dapat mengganggu sintesis DNA dan RNA serta menghambat pembelahan sel bakteri (Zhang et al., 2026). Secara sinergis, flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin dapat memberikan efek antibakteri multipel terhadap *S. aureus*. Flavonoid berperan mengganggu permeabilitas membran dan menghambat aktivitas enzim metabolik, sedangkan tanin dapat berikatan dengan protein dinding sel sehingga mengganggu kestabilan struktur sel bakteri. Saponin memperkuat kerusakan membran melalui penurunan tegangan permukaan yang menyebabkan kebocoran komponen intraseluler. Alkaloid bekerja pada tingkat molekuler dengan menghambat sintesis DNA dan RNA, sehingga mengganggu proses replikasi dan pembelahan sel. Kombinasi mekanisme tersebut memungkinkan ekstrak daun bidara bekerja pada beberapa target sekaligus, yaitu dinding sel, membran, metabolisme protein, dan replikasi sel *Staphylococcus aureus*.

Kombinasi berbagai senyawa metabolit sekunder ini memungkinkan terjadinya efek sinergis dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Efek sinergis ini menjadi salah satu keunggulan bahan alam dibandingkan antibiotik tunggal, karena dapat menurunkan risiko resistensi bakteri.

Infeksi bakteri merupakan salah satu faktor utama yang menghambat penyembuhan ulkus diabetes. *Staphylococcus aureus* merupakan patogen dominan yang sering ditemukan pada luka ulkus diabetes dan memiliki kemampuan untuk membentuk biofilm, sehingga meningkatkan resistensi terhadap antibiotik (Wada et al., 2023). Oleh karena itu, diperlukan agen antibakteri yang efektif untuk mengendalikan infeksi dan mempercepat penyembuhan luka.

Ekstrak daun bidara mampu menghambat *Staphylococcus aureus* isolat ulkus diabetes, sehingga memiliki relevansi klinis sebagai kandidat terapi tambahan pada luka kronis. Selain efek antibakteri, kandungan flavonoid dan tanin dalam daun bidara juga berpotensi mendukung penyembuhan luka melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, regenerasi jaringan, dan pembentukan kolagen (Vitale et al., 2022). Dengan demikian, penggunaan ekstrak daun bidara tidak hanya berfungsi sebagai antibakteri, tetapi juga sebagai agen penyembuh luka secara keseluruhan.

Hasil penelitian ini sejalan dengan berbagai penelitian sebelumnya yang melaporkan aktivitas antibakteri daun bidara terhadap *Staphylococcus aureus*. Penelitian oleh Saraswati et al. (2023) Ekstrak daun bidara dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* melalui pembentukan zona hambat. Namun, peningkatan konsentrasi tidak selalu berbanding lurus dengan aktivitas antibakteri, karena pada beberapa penelitian perbedaan diameter zona hambat antar konsentrasi tidak signifikan (Saraswati et al., 2023).

Penelitian lain juga melaporkan bahwa ekstrak daun bidara memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, dengan efektivitas yang meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak (Syahrirel et al., 2025). Selain itu, studi oleh Anibogwu et al. (2021) menunjukkan bahwa pelarut etanol efektif dalam mengekstraksi senyawa fenolik dan flavonoid yang berperan dalam aktivitas antibakteri (Anibogwu et al., 2021). Penelitian terbaru oleh Rafiq dan Ameen (2025) menunjukkan bahwa ekstrak *Ziziphus mauritiana* memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri multiresisten, yang menunjukkan potensi besar tanaman ini dalam menghadapi masalah resistensi antibiotik. Hal ini memperkuat temuan dalam penelitian ini bahwa daun bidara dapat menjadi alternatif sumber antibakteri alami yang efektif (Rafiq & Ameen, 2025).

Hasil analisis statistik menggunakan uji ANOVA menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa variasi konsentrasi ekstrak memiliki pengaruh yang nyata terhadap aktivitas antibakteri. Uji lanjut Tukey HSD menunjukkan bahwa konsentrasi 15% memiliki aktivitas yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan konsentrasi lainnya.

Validitas data dalam penelitian ini didukung oleh penggunaan kontrol positif dan negatif, serta replikasi pengujian. Kontrol positif (kloramfenikol) digunakan untuk membandingkan efektivitas ekstrak dengan antibiotik standar, sedangkan kontrol negatif memastikan bahwa pelarut tidak memiliki efek antibakteri.

Meskipun penelitian ini menunjukkan hasil yang menjanjikan, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, penelitian ini hanya menggunakan metode difusi sumuran, sehingga belum dapat menentukan nilai Minimum Inhibitory Concentration (MIC) dan Minimum Bactericidal Concentration (MBC). Kedua, penelitian ini belum menguji aktivitas antibakteri terhadap biofilm, yang merupakan faktor penting dalam infeksi kronis (Rafiq & Ameen, 2025). Ketiga, penelitian ini masih terbatas pada skala laboratorium dan belum dilakukan uji in vivo.

Hasil penelitian ini membuka peluang untuk pengembangan lebih lanjut dalam bidang farmasi dan biomedis. Ekstrak daun bidara dapat dikembangkan menjadi sediaan topikal seperti salep atau gel untuk pengobatan luka ulkus diabetes. Selain itu, penelitian lanjutan dapat dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif spesifik yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakteri, serta menguji efektivitasnya dalam model hewan atau uji klinis. (Mancuso et al., 2021).

4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* isolat ulkus diabetes melitus. Aktivitas tersebut ditunjukkan melalui terbentuknya zona hambat pada seluruh konsentrasi ekstrak, dengan konsentrasi 15% memberikan hasil paling optimal. Temuan ini mengindikasikan bahwa senyawa bioaktif dalam daun bidara berperan dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*, sehingga berpotensi sebagai kandidat antibakteri alami untuk mendukung penanganan infeksi pada ulkus diabetes melitus.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Anwar Medika atas dukungan fasilitas laboratorium, serta kepada Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains dan Teknologi atas dukungan pendanaan dan program riset. Apresiasi juga disampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

REFERENCES

- Anibogwu, R., Jesus, K. De, Pradhan, S., Pashikanti, S., Mateen, S., & Sharma, K. (2021). Extraction, Isolation and Characterization of Bioactive Compounds from Artemisia and Their Biological Significance: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(22). <https://doi.org/10.3390/molecules26226995>
- Choudhury, A. (2022). Potential Role of Bioactive Phytochemicals in Combination Therapies against Antimicrobial Activity. *Journal of Pharmacopuncture*, 25(2), 79–87. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.2.79>
- Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2021). Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules*, 26(17). <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
- Du, F., Ma, J., Gong, H., Bista, R., Zha, P., Ren, Y., Gao, Y., Chen, D., Ran, X., & Wang, C. (2022). Microbial Infection and Antibiotic Susceptibility of Diabetic Foot Ulcer in China: Literature Review. *Frontiers in Endocrinology, Volume 13*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.881659>
- Ghanimi, R., Ouhammou, A., Ahouach, A., & Cherkaoui, M. (2022). Ethnobotanical study on wild edible plants traditionally used by Messiya people, Morocco. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 18(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13002-022-00500-4>
- Hossain, T. J. (2024). Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: A review of protocols, advantages, and limitations. *European Journal of Microbiology & Immunology*, 14(2), 97–115. <https://doi.org/10.1556/1886.2024.00035>
- Li, J., & Monje-Galvan, V. (2023). In Vitro and In Silico Studies of Antimicrobial Saponins: A Review. In *Processes* (Vol. 11, Number 10, p. 2856). <https://doi.org/10.3390/pr11102856>
- Macdonald, K. E., Boeckh, S., Stacey, H. J., & Jones, J. D. (2021). The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 770. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06516-7>
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
- Mardhiyani, D., & Afriani, M. (2021). Antibacterial Activity Test Of Leaves Bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam) Ethanolic Extracts Against *Staphylococcus aureus*. *JURNAL PROTEKSI KESEHATAN*, 10(1), 44–48. <https://doi.org/10.36929/jpk.v10i1.343>
- Mohamadou, S., James, B., Roger, D. D., Francky Steve, N. S., & Leopold, T. N. (2021). Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of *Ziziphus mauritiana* Lam. And *Ziziphus mucronate* Lam. Extracts. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 23(8 SE-Original Research Article), 25–37. <https://doi.org/10.9734/jamps/2021/v23i830252>
- Muscolo, A., Mariateresa, O., Giulio, T., & Mariateresa, R. (2024). Oxidative Stress: The Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6). <https://doi.org/10.3390/ijms25063264>
- Pauloi, L., & Salim, R. M. (2025). Exploring the antimicrobial potential from various parts of *Ziziphus mauritiana* Lam. *Scientific Reports*, 15(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20756-6>

- Rafiq, A. R., & Ameen, A. (2025). Antimicrobial activity of *Ziziphus mauritiana* and *Acacia nilotica* against multidrug-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *AIMS Molecular Science*, 12(3), 234–254. <https://doi.org/10.3934/molsci.2025015>
- Saraswati, A. T., Sugihartuti, R., Puspitasari, Y., Witaningrum, A. M., Rachmawati, K., Maslachah, L., Raharjo, H. M., Hisyam, M. A. M., & Tacharina, M. R. (2023). Antibacterial Activity of Bidara Leaf Extract (*Ziziphus mauritiana*) Against *Staphylococcus aureus* Isolated from Mastitis Case In Vitro. *Journal of Basic Medical Veterinary*, 12(2 SE-Original Research), 85–91. <https://doi.org/10.20473/jbmv.v12i2.51106>
- Syahriel, D., Hervina, H., & Sardi, N. W. A. (2025). Antibacterial Activity of Bidara Arab Leaves (*Ziziphus spina-christi* L) Extract Against Gram-negative Anaerobic Subgingival Bacteria. *Odonto : Dental Journal*; Vol 11, No 2 (2024): December 2024 <https://jurnal.unissula.ac.id/index.php/odj/article/view/38563>
- Vaou, N., Stavropoulou, E., Voidarou, C. (., Tsakris, Z., Rozos, G., Tsigalou, C., & Bezirtzoglou, E. (2022). Interactions between Medical Plant-Derived Bioactive Compounds: Focus on Antimicrobial Combination Effects. In *Antibiotics* (Vol. 11, Number 8, p. 1014). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081014>
- Vitale, S., Colanero, S., Placidi, M., Di Emidio, G., Tatone, C., Amicarelli, F., & D'Alessandro, A. M. (2022). Phytochemistry and Biological Activity of Medicinal Plants in Wound Healing: An Overview of Current Research. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(11). <https://doi.org/10.3390/molecules27113566>
- Wada, F. W., Mekonnen, M. F., Sawiso, E. D., Kolato, S., Woldegiorgis, L., Kera, G. K., El-Khatib, Z., Ashuro, A. A., Biru, M., & Boltana, M. T. (2023). Bacterial profile and antimicrobial resistance patterns of infected diabetic foot ulcers in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 13(1), 14655. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41882-z>
- Yuziani, Y., Agtari, Y., & Novalia, V. (2025). Uji Zona Hambat Dan Uji Beda Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Z. Mauritiana* Lamm) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *JFM (Jurnal Farmasi Malahayati)*, 8(1), 13–22. <https://doi.org/10.33024/jfm.v8i1.14427>
- Zhang, X.-Z., Chen, M.-X., Hou, R., Wang, W.-Q., He, Z.-D., You, J.-S., & Song, X. (2026). Natural Alkaloids as Antimicrobial Agents: Mechanisms, Potentials and Challenges. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 31(7). <https://doi.org/10.3390/molecules31071204>
- Zhou, H., Chen, L., Ouyang, K., Zhang, Q., & Wang, W. (2023). Antibacterial activity and mechanism of flavonoids from *Chimonanthus salicifolius* S. Y. Hu. and its transcriptome analysis against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, Volume 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1103476>