

## PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIFUNGI EKSTRAK KULIT BUAH *Citrus aurantifolia* DAN *Citrus hystrix* DC SEDIAAN TUNGGAL DAN KOMBINASI TERHADAP *Candida albicans*

Nurwafa<sup>1</sup>, Lia Yulia Budiarti<sup>2</sup>, Husnul Khatimah<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email Korespondensi: [nurwafa.kdg@gmail.com](mailto:nurwafa.kdg@gmail.com)

**Abstract:** *Candidiasis infection is often found in tropical area populations such as Indonesia with the main causative agent is Candida albicans (C.albicans). The peels of Citrus aurantifolia (C. aurantifolia) and Citrus hystrix DC (C. hystrix) contain several active compounds that can be used as alternative antifungals. This study aims to analyze the antifungal activity of C. aurantifolia and C. hystrix DC fruit peels extracts in single and combination forms in inhibiting the growth of C. albicans. This study method was a posttest-only with control group design, using the diffusion test method. The test treatments in 3 repetitions consisting of ethanol extracts from C.aurantifolia (Ca) and C. hystrix (Ch) fruit peels in single and combinations (Ca+Ch) concentrations at 25%, 50%, 75%, and 100%, the controls used ketoconazole and DMSO 1% . Analysis of inhibitory zone data as an antifungal effect on C.albicans ATCC 10231 using the One-way Anova test, Post Hoc Duncan test, and the independent T-test. The results showed that the difference in the inhibitory zone produced by the combination treatment effect greater than the single treatment ( $p<0.05$ ), Ca100%+Ch100% treatment produced the widest inhibitory zone, which was 21.19 mm, and was not significantly different from ketoconazole. In conclusion, the combination of ethanol extract from C. aurantifolia and C. hystrix DC fruit peels produced a greater antifungal effect than either single preparation in inhibiting the growth of C. albicans.*

**Keywords :** *Antifungal, Citrus aurantifolia, Citrus hystrix DC, Extract Combination , Candida albicans*

**Abstrak:** *Infeksi kandidiasis sering ditemukan pada populasi di daerah tropis seperti Indonesia dengan agen penyebab utama yaitu Candida albicans (C. albicans). Kulit buah Citrus aurantifolia (C. aurantifolia) dan Citrus hystrix DC (C. hystrix) mengandung beberapa senyawa aktif yang dapat dimanfaatkan sebagai antifungi alternatif. Penelitian ini bertujuan menganalisis aktivitas antifungi ekstrak kulit C.aurantifolia dan kulit C. hystrix DC pada bentuk sediaan tunggal dan kombinasi dalam menghambat pertumbuhan C.albicans. Rancangan penelitian berupa posttest-only with control group design, dengan metode uji difusi. Perlakuan uji dalam 3 kali pengulangan meliputi ekstrak etanol kulit buah C. aurantifolia (Ca) dan kulit C. hystrix (Ch) sediaan tunggal dan kombinasi (Ca+Ch) pada konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%, serta kontrol ketokonazol dan DMSO 1%. Analisis data zona hambat sebagai efek antifungi pada C. albicans ATCC 10231 menggunakan Uji One-way Anova, Post Hoc Duncan, dan uji T tidak berpasangan. Hasil penelitian, memperlihatkan perbedaan zona hambat yang dihasilkan kelompok perlakuan kombinasi lebih luas daripada perlakuan tunggalnya ( $p<0.05$ ), perlakuan Ca100%+Ch100% menghasilkan zona hambat terluas yaitu sebesar 21,19 mm dan besarnya tidak berbeda bermakna dengan ketokonazol. Simpulan penelitian, kombinasi ekstrak etanol dari kulit buah C.aurantifolia dan C. hystrix DC menghasilkan efek antifungi lebih besar dibandingkan sediaan tunggalnya dalam menghambat pertumbuhan C. albicans.*

**Kata-kata kunci :** *Antifungi, Citrus aurantifolia, Citrus hystrix DC, Kombinasi Ekstrak, Candida albicans*

## PENDAHULUAN

Fungi *Candida* merupakan flora normal di bagian kulit mukosa genital, mukosa mulut, dan saluran pencernaan, tetapi juga bersifat patogen yang dapat menyebabkan kandidiasis.<sup>1,2</sup> Prevalensi kandidiasis dapat ditemukan di seluruh dunia dan menyerang seluruh populasi umum.<sup>3,4</sup> Rata-rata kasus infeksi kandidiasis di Indonesia menempati urutan ketiga setelah dermatofitosis dan tinea versicolor.<sup>4</sup> *Candida albicans* (*C. albicans*) merupakan agen penyebab utama pada kandidiasis. Kandidiasis sering dihubungkan dengan *hygiene* yang buruk dan sistem kekebalan tubuh yang buruk.<sup>1-3</sup> Pilihan obat antifungi yang digunakan untuk mengatasi infeksi kandidiasis adalah ketokonazol.<sup>5</sup> Akan tetapi penggunaan ketokonazol dapat menyebabkan efek samping. Ketokonazol oral menunjukkan efek samping paling banyak mual (2,5%), diikuti sakit kepala (2,4%), diare (1,8%), sakit perut (1,2%), Gangguan enzim liver (1,2%), dan gangguan kulit dan jaringan subkutan (<1%).<sup>6</sup> Ketokonazol topikal juga dapat menyebabkan reaksi dermatologis seperti pruritis, perih, dan kulit kering.<sup>7</sup> Saat ini telah banyak diteliti dan dikembangkan tanaman herbal karena dianggap tidak memiliki efek samping atau efek samping yang minimal dengan harga bahan yang lebih terjangkau.<sup>8</sup> Diantaranya adalah Tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dan limau kuit (*Citrus hystrix* DC).<sup>9</sup> Bagian kulit buah *Citrus aurantifolia* (*C. aurantifolia*) dan *Citrus hystrix* DC (*C. hystrix* DC) diketahui mengandung beberapa senyawa aktif yang bersifat sebagai antifungi yang berperan dalam mengganggu pembentukan membran sel fungi diantaranya adalah senyawa saponin, tanin, minyak atsiri, asam sitrat, flavonoid, dan alkaloid.<sup>10,11</sup> Hasil perlakuan ekstrak etanol 70% kulit *C. aurantifolia* 15% dan 50% pada *C. albicans*, dapat membentuk zona hambat sebesar 15,77 mm dan 19,19 mm.<sup>11</sup> Hasil perlakuan ekstrak

metanol 99% kulit *C. hystrix* DC terhadap *C. albicans*, mulai menghambat pada konsentrasi 20% dengan zona hambat sebesar 1 mm.<sup>12</sup> Hasil penelitian lainnya mendapatkan, ekstrak etanol 96% kulit *C. hystrix* 25% terhadap *C. albicans* dapat membentuk zona hambat sebesar 18,8 mm, tetapi zona hambatnya masih dibawah perlakuan kontrol ketokonazol.<sup>13</sup> Penggunaan obat juga dapat dibuat dalam bentuk sediaan kombinasi yang dapat menghasilkan efek sinergisme karena memiliki kandungan zat aktif dan mekanisme kerja yang sama sehingga saling meningkatkan efeknya.<sup>8,14</sup> Hasil uji kombinasi ekstrak *Gelidium latifolium* (rumput laut) dan *C. aurantifolia* dapat memberikan daya hambat yang kuat terhadap *C. albicans* yaitu sebesar 25,5-42,5 mm.<sup>15</sup> Hasil perlakuan ekstrak kering kombinasi kulit buah *C. hystrix* dan daun *Carica papaya* (papaya) pada konsentrasi 100%, dapat menghasilkan daya hambat terbesar pada *C. albicans*.<sup>10</sup> Ketersediaan limbah kulit *C. aurantifolia* dan kulit *C. hystrix* DC di masyarakat cukup melimpah dan dapat dimanfaatkan menjadi sediaan antifungi alternatif, melalui suatu penelitian. Sebagai upaya mengetahui aktivitas antifungi dari ekstrak kulit buah *C. aurantifolia* dan *C. hystrix* DC, maka pada penelitian ini, ekstrak kulit buah jeruk *C. aurantifolia* dan *C. hystrix* DC pada bentuk sediaan tunggal dan kombinasi diujikan terhadap *C. albicans*.

## METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *true experimental* dengan rancangan *posttest only with control group design*. Kelompok perlakuan yang diujikan adalah ekstrak etanol dari kulit *C. aurantifolia* dan kulit *C. hystrix* DC sediaan tunggal dan kombinasi pada beberapa konsentrasi; ekstrak kulit *C. aurantifolia*

25%, 50%, 75%, dan 100% (b/v); ekstrak kulit *C.hystrix* DC yaitu 25%, 50%, 75%, dan 100% (b/v), kontrol positif ketokonazol 10 µg/disk, dan kontrol negatif DMSO 1%. Parameter yang diamati adalah zona hambat dapat terbentuk di sekitar paper disk atau pertumbuhan fungi *C.albicans* pada media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA). Jumlah pengulangan untuk setiap kelompok perlakuan adalah 3 kali, yang diperoleh berdasarkan hasil perhitungan menurut rumus Federer.<sup>11</sup>

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit buah *C. aurantifolia* dan *C. hystrix* DC, Isolat murni *C. albicans* yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi FK ULM, media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), media *Brain Heart Infusion* (BHI), disk ketokonazol 10 µg, DMSO 1%, aquadest steril, etanol 96%, kertas saring, paper disk steril, dan larutan standar *McFarland* 0,5 (setara jumlah fungi  $1.5 \times 10^8$  CFU/ml).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spatula, pipet tetes, pinset, osse steril, korek api, kapas lidi steril, gelas beker, lampu spiritus, kaliper mistar skala millimeter (Tricle Brand), tabung reaksi (Pyrex Brand®), cawan petri, aluminium foil, neraca analitik, gelas Erlenmeyer (IWAKI®), inkubator aerob (Carbolite®), autoklaf (All American®), blender (National™), penangas air (waterbath), meja *laminary air flow* (Holten Maxisafe®), *Vacuum rotatory evaporator*, oven, corong, kertas saring WH40, kain flannel, penjepit tabung, pisau steril, dan alat ekstraktor.

Kulit buah *C.aurantifolia* dan *C. hystrix* DC masing-masing 1 kg dicuci bersih dengan air mengalir, lalu ditiriskan. Kemudian diiris kecil-kecil dan dikeringkan di dalam oven pada suhu 110°C, setelah itu dihaluskan dengan blender sampai menjadi serbuk halus (simplesia) 100 gr, kemudian dilakukan

ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%.<sup>12,16</sup>

Ekstrak kulit buah *C.aurantifolia* dan *C.hystrix* DC masing-masing disiapkan sebanyak 10 gram. Setelah itu masukkan DMSO 10 ml untuk dibuat sediaan cairan dalam wadah gelas beker dan diperoleh konsentrasi 100% (b/v). Selanjutnya dibuat berbagai konsentrasi yaitu konsentrasi sediaan ekstrak kulit *C. aurantifolia* 25%, 50%, 75%, dan 100% (b/v) dan konsentrasi sediaan ekstrak kulit *C. hystrix* DC yaitu 25%, 50%, 75%, dan 100% (b/v). Ketokonazol 10 µg/disk digunakan sebagai kontrol positif dan DMSO 1% sebagai kontrol negatif.<sup>13,17</sup>

Isolat *C.albicans* yang akan digunakan sebagai fungi uji pada penelitian ini merupakan isolat murni yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarbaru, yang telah di inkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Selanjutnya siapkan isolat murni, kemudian ambil masing-masing sebanyak 1 ose dan dimasukkan ke dalam 0,5 ml BHI untuk dibuat suspensi biakan fungi uji. Sebelum dan sesudah digunakan, ose dibakar di atas api lampu spiritus. Lampu spiritus dibiarkan menyala hingga prosedur persiapan fungiuji selesai. Selanjutnya isolat fungi uji di inkubasi selama 8 jam pada suhu 37° C. Setelah di inkubasi, lakukan penambahan akuades steril pada suspensi fungi tersebut pada media BHI, sehingga didapatkan kekeruhan yang diperkirakan sesuai dengan standar *McFarland* 0.5.

Suspensi fungi *C. albicans* yang telah distandarkan dengan *McFarland* 0.5 diswab dengan bantuan kapas lidi steril dan dioleskan pada media SDA. Kapas lidi yang telah digunakan diletakkan ke dalam wadah berisi larutan antiseptik. Kemudian letakkan paper disk yang sebelumnya telah direndam dalam masing-masing perlakuan konsentrasi tunggal dan kombinasi ekstrak etanol kulit

buah *C.aurantifolia* dan *C. hystrix* DC dengan beberapa konsentrasi diatas media SDA yang sebelumnya telah berisi isolat fungi uji. Selanjutnya semua media uji di inkubasi di inkubator pada suhu 37°C selama 24 jam.

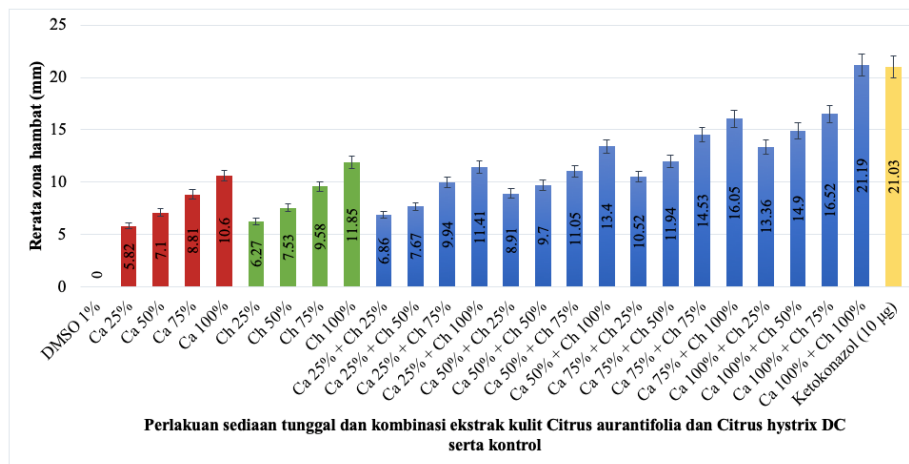
Setelah di inkubasi akan terlihat besaran zona hambat (zona bening) disekitar paper disk yang akan di ukur menggunakan caliper mistar (mm).<sup>18</sup>

Data penelitian ini adalah besaran diameter zona hambat terhadap pertumbuhan fungi uji setelah diberikan perlakuan sediaan tunggal dan kombinasi ekstrak etanol kulit dari buah *C.aurantifolia* dan *C. hystrix* DC, serta kontrol. Sebaran data penelitian dianalisis menggunakan uji normalitas yaitu uji *Shapiro-Wilk*, dan diuji homogenitas variannya menggunakan uji *Levene*. Hasil analisis data terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji *One-*

*way Anova* dan uji lanjut *Post-hoc* Duncan, pada tingkat kepercayaan 95%. Analisis untuk mengetahui adanya perbedaan aktivitas antifungi sediaan tunggal dan kombinasi ekstrak etanol kulit dari buah *C.aurantifolia* dan *C. hystrix* DC, menggunakan dilakukan uji T tidak berpasangan (*Independent Samples T-Test*).<sup>19</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat dengan nomor 213/KEPK-FK ULM/ECMI1/2022. Hasil pengukuran diameter zona hambat terhadap *C.albicans* dari masing-masing perlakuan sediaan tunggal dan kombinasi ekstrak etanol kulit dari buah *C.aurantifolia* dan *C. hystrix* DC, serta kontrol terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan Rerata Zona Hambat *Candida albicans* Sesudah Perlakuan dengan Ekstrak Kulit Buah *Citrus aurantifolia* dan *Citrus hystrix* DC Sediaan Tunggal, Kombinasi, dan Kontrol

Kontrol ketokonazol menghasilkan zona hambat sebesar 21,03 mm dan bersifat intermediet terhadap *C. albicans*.<sup>20</sup> Ketokonazol merupakan obat antifungi sistemik pertama yang berspektrum luas. Ketokonazol bersifat lipofilik dan larut dalam air pada pH asam. Ketokonazol memiliki mekanisme kerja dengan cara berinteraksi

dengan C-14 D-demetilase (enzim P-450 sitokrom) untuk menghambat dimetilasi lanosterol menjadi ergosterol, komponen struktural penting dari membran sel jamur. Penghambatan ini akan mengganggu fungsi membran, meningkatkan permeabilitas, dan akhirnya menyebabkan kematian sel.<sup>7,21</sup> Pemberian ekstrak etanol dari kulit *C.*

*aurantifolia* dan *C. hystrix* DC pada sediaan tunggal dan kombinasi terhadap *C. albicans*, menghasilkan besaran zona hambat yang bervariasi. Ekstrak etanol dari kulit *C. aurantifolia* 25% ( $5,82 \pm 0,09$ ) dan *C. hystrix* DC 25% ( $6,27 \pm 0,75$ ) sudah mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Hasil penelitian ini, membuktikan bahwa pada kulit buah *C. aurantifolia* dan *C. hystrix* DC terkandung senyawa bioaktif yang bersifat antifungi. Hasil uji fitokimia, senyawa antifungi yang terkandung pada kedua kulit buah jenis jeruk yang diuji diantaranya flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin.<sup>10,11</sup> Senyawa aktif yang terkandung dalam kulit buah *C. aurantifolia* dan kulit *C. hystrix* DC sebagian besar memiliki fungsi sebagai antioksidan dan berperan sebagai antifungi sehingga dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans*.<sup>22</sup> Laporan hasil uji sebelumnya didapatkan bahwa ekstrak kulit *C. aurantifolia* dan ekstrak *C. hystrix* DC dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans*.<sup>23</sup> Peningkatan konsentrasi perlakuan ekstrak *C. aurantifolia* dan *C. hystrix* DC pada penelitian ini, dapat meningkatkan luas zona hambat terhadap *C. albicans*. Hasil ini tidak berbeda dengan hasil uji infusa kulit buah *C. hystrix* DC 20% mulai menghambat *C. albicans* dalam waktu kontak 15 menit dan jumlah koloni  $3 \times 10^4$  CFU/100  $\mu$ ; daya hambat makin meningkat dipengaruhi oleh peningkatan tinggi konsentrasi ekstrak dan lama waktu kontak terhadap fungi uji.<sup>24</sup> Pengaruh kandungan senyawa bioaktif dapat memberikan efek menghambat pertumbuhan *C. albicans* pada konsentrasi yang berbeda-beda.<sup>17</sup>

Berdasarkan hasil uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, diperoleh nilai  $p > 0,05$ , yang artinya data pada penelitian ini terdistribusi normal. Hasil uji *one-way Anova* didapatkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ), yang menunjukkan bahwa terdapat

perbedaan efek bermakna antara perlakuan-perlakuan yang diujikan.

Hasil analisis uji *Post Hoc Duncan* (Tabel 1) menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol kulit buah *C. aurantifolia* dan kulit *C. hystrix* DC memberikan efek zona hambat lebih besar dan lebih efektif dibandingkan sediaan tunggalnya dalam menghambat *C. albicans*. Perbandingan efek antifungi perlakuan sediaan tunggal dan kombinasi dianalisis dengan uji T tidak berpasangan didapatkan nilai  $p < 0,05$  ( $p = 0,000$ ), yang artinya didapatkan perbedaan signifikan pada probabilitas 0,05 antara perlakuan tunggal dan kombinasi. Berdasarkan kriteria pada *Davis-Stout*, maka daya hambat yang dihasilkan ekstrak etanol pada kulit *C. aurantifolia* konsentrasi 100% dan kulit *C. hystrix* DC konsentrasi 100% dikategorikan sangat kuat ( $21,19 \pm 0,34^a$ ) dan efek yang dihasilkan pada perlakuan ini tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan kontrol ketokonazol (10  $\mu$ g) ( $21,03 \pm 0,25^a$ ) dan memiliki efektivitas setara ketokonazol dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Pada perlakuan kombinasi terdapat efek sinergis antara zat-zat aktif pada tanaman obat dengan mekanisme kerja sama sehingga memberikan efek terapiutik yang lebih besar dan memperkuat efek daya hambatnya.<sup>23,25</sup> Penggunaan sediaan kombinasi dapat meningkatkan jumlah konsentrasi yang mengakibatkan peningkatan jumlah kandungan senyawa aktif pada tiap perlakuan diikuti oleh bertambah luasnya zona hambat.<sup>26</sup> Studi terdahulu menunjukkan pada sediaan kombinasi dapat membuat aktivitas antimikroba menjadi lebih efektif dan mengurangi efek sampingnya, serta dapat mengendalikan resistensinya terhadap antifungi.<sup>27</sup>

Tabel 1. Ekstrak Kulit Buah *C.aurantifolia* (Ca) dan *C.hystrix* DC (Ch) Sediaan Tunggal, Kombinasi, dan Ketokonazol Berdasarkan Uji *Post Hoc Duncan*

Jenis sediaan uji	Perlakuan	Rerata SD Zona hambat
Sediaan tunggal	Ca25%	5,82±0,09 <sup>n</sup>
	Ca50%	7,10±0,15 <sup>l</sup>
	Ca75%	8,81±0,35 <sup>j</sup>
	Ca100%	10,60±0,15 <sup>g</sup>
	Ch25%	6,27±0,75 <sup>m</sup>
	Ch50%	7,53±0,29 <sup>k</sup>
	Ch75%	9,58±0,28 <sup>i</sup>
	Ch100%	11,85±0,25 <sup>f</sup>
Sediaan Kombinasi	Ca25% + Ch25%	6,86±0,03 <sup>l</sup>
	Ca25% + Ch50%	7,67±0,05 <sup>k</sup>
	Ca25% + Ch75%	9,94±0,25 <sup>i</sup>
	Ca25% + Ch100%	11,41±0,07 <sup>h</sup>
	Ca50% + Ch25%	8,91±0,07 <sup>j</sup>
	Ca50% + Ch50%	9,70±0,23 <sup>i</sup>
	Ca50% + Ch75%	11,05±0,48 <sup>h</sup>
	Ca50% + Ch100%	13,40±0,35 <sup>d</sup>
	Ca75% + Ch25%	10,52±0,15 <sup>g</sup>
	Ca75% + Ch 50%	11,94±0,11 <sup>f</sup>
	Ca75% + Ch75%	14,53±0,37 <sup>c</sup>
	Ca75% + Ch100%	16,05±0,45 <sup>e</sup>
	Ca100% + Ch25%	13,36±0,16 <sup>d</sup>
	Ca100% + Ch50%	14,90±0,06 <sup>c</sup>
	Ca100% + Ch75%	16,52±0,37 <sup>b</sup>
Ca 100% + Ch100%	21,19±0,34 <sup>a</sup>	
	K+	21,03±0,25 <sup>a</sup>

Keterangan: Nilai rerata dan standar deviasi dengan notifikasi superskrif yang sama (a/b/c/d/e/f/g/h/i/j/k/l/m/n) menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan terhadap zona hambat *C.albicans* ( $p>0,05$ )

Beberapa senyawa metabolit sekunder pada kulit *C.aurantifolia* dan *C.hystrix* DC yang dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans*, diantaranya yaitu senyawa flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin.<sup>28</sup> Senyawa sekunder antifungi dapat bekerja dengan beberapa cara seperti menyebabkan kerusakan dinding sel, perubahan permeabilitas sel, perubahan protein dan molekul asam nukleat, penghambatan kerja enzim sintesis asam nukleat serta protein yang akhirnya akan menyebabkan kematian sel.<sup>8</sup> Flavonoid dapat membunuh mikroba dengan menghancurkan membran sel dan membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler. Selain itu, senyawa flavonoid dapat mendenaturasi protein sel mikroba melalui pembentukan ikatan hidrogen kompleks dengan protein sel

mikroba, sehingga struktur dinding sel dan membran sitoplasma mikroba menjadi tidak stabil dan mengganggu fungsi permeabilitas sel mikroba. Hal ini membuat membran sel mikroba rusak dan diikuti dengan pembengkakan sel dan membuat membran sel pecah yang mengakibatkan kematian sel mikroba.<sup>8</sup> Senyawa alkaloid dapat mengganggu stabilitas peptidoglikan dan merusak dinding sel *C. albicans*.<sup>29</sup> Saponin meningkatkan permeabilitas membran sehingga terjadi hemolisis sel yang menyebabkan jamur akan rusak atau lisis.<sup>30</sup> Tanin bersifat lipofilik sehingga mudah terikat pada dinding sel dan mengakibatkan kerusakan dinding sel. Selain itu, tanin dapat menghambat sintesis kitin pada dinding sel *C.albicans*.<sup>31</sup>

## PENUTUP

Kesimpulan dari hasil penelitian ini yaitu aktivitas antifungi dengan parameter zona hambat pada sediaan kombinasi ekstrak etanol dari kulit buah *C.aurantifolia* dan *C.hystrix* DC memberikan efek lebih besar dibandingkan sediaan tunggalnya dalam menghambat pertumbuhan *C.albicans*.

Penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian menggunakan bagian tanaman *C.aurantifolia* dan *C.hystrix* DC yang lain serta dengan jenis tanaman jeruk lainnya, serta dapat dilakukan uji lanjut seperti uji efektivitas zat aktif murni, uji organoleptic, serta uji antifungi dengan fungsi uji lain seperti *Aspergillus niger* atau jenis *Candida* lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kalista KF, Chen LK, Wahyuningsih R, Rumende CM. Karakteristik klinis dan prevalensi pasien kandidiasis invasif di rumah sakit cipto mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2017;4(2):56-61.
2. Harnindya D, Agusni I. Retrospective study: Diagnosis and management of vulvovaginalis candidiasis. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2016;28(1):42-8.
3. Rosida F, Ervianti E. Penelitian retrospektif: Mikosis superfisial. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin-Periodical of Dermatology and Venereology*. 2017;29:117–25.
4. Soedarto. *Mikrobiologi kedokteran*. Jakarta: CV. Sagung Seto; 2015.
5. Ahamed MJN, Ibrahim FB, Srinivasan H. Synergistic interactions of antimicrobials to counteract the drug-resistant microorganisms. *Biointerface Research in Apply Chemistry*. 2022;12(1):861–72.
6. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Drug safety assessment of oral formulations of ketoconazole. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(2):325–34.
7. Choi FD, Juhasz ML, Mesinkovska NA. Topical ketoconazole: a systematic review of current dermatological applications and future developments. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;30(8):760–771.
8. Kurniawati D, Nastiti K. Potentials of betel leaf infusion (*Piper betle* L), lime peel extract (*Citrus aurantifolia*) and bundung extract (*Actinoscirpus grossus*) as candidiasis therapy. *Berkala Kedokteran*. 2020;16(2):95-104.
9. Kurniandari N, Susantiningsih T, Berawi KN. Efek ekstrak etanol kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai senyawa nefroprotektor terhadap gambaran histopatologis ginjal yang diinduksi cisplatin. *Majority*. 2015;4:140–3.
10. Anitasari SD, Sari DNR. The activities of combination *Citrus hystrix* peel extract and *Carica papaya* leaves extract against *Candida albicans* and *Escherichia coli*. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*. 2021;4(1):17–21.
11. Tyas RW. Uji aktivitas antifungi ekstrak etanol 70% kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap jamur *Candida albicans*. *Akademi Farmasi Putra Indonesia Malang*; 2019.
12. Iskandar D. Uji efektifitas kulit jeruk purut (*Citrus hystrix d.c*) terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans* dengan metode difusi. *STIKES Insan Cendekia Medika Jombang*; 2018.
13. Halawa CW, Mendrofa E, Lubis Y. Uji efektivitas antijamur ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap pertumbuhan jamur *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*. *JBIO: jurnal biosains (the journal of biosciences)*. 2019;5(1):38-44.
14. Dulger G, Dulger B. Antifungal activity of *Hypericum havvae* against some

- medical *Candida* yeast and *Cryptococcus* species. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(3):405–8.
15. Satrianugraha MD, Lubis I, Amardina NF. E Efektivitas daya hambat campuran ekstrak rumput laut (*Gelidium latifolium*) dan ekstrak jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap *Candida albicans* secara in vitro. *Herb-Medicine Journal*. 2019;2(1):2–5.
  16. Adi P, Sandi NF. Pengaruh ekstrak etanol kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap jumlah II-6 pada gingiva tikus yang diinduksi *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Prodentia Journal of Dentistry*. 2017; 1(1): 15-23.
  17. Kurniawati D. Formulasi dan uji aktivitas antiseptik dari bahan alam kulit jeruk nipis, daun sirih dan tanaman bundung terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Candida albicans*. *FARMASIS: Jurnal Sains Farmasi*. 2021;2(1):25–31.
  18. Anggara ED, Suhartanti D, Mursyidi A. Antifungal activity test of ethanol fraction of kepel leaf (*Stelechocarpus burahol*, Hook F&Th.) infusion against *Candida albicans*. In: *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*. 2014.
  19. MS D. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. 6th ed. Jakarta: Salemba Medika; 2013.
  20. Yogiswara WD, Muslimin, Ciptaningtyas VR. Uji beda sensitivitas jamur *Malassezia* Sp. terhadap ketokonazol dan mikonazol secara in vitro. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2018;7(2):1445–56.
  21. Ermawati Y. Penggunaan ketokonazol pada pasien tinea corporis. *Medula Jurnal Profesi Kedokteran Universitas Lampung*. 2013;1(3):82–91.
  22. Warsito W, Noorhamdani N, Sukardi S, Suratmo S. Aktivitas antioksidan dan antimikroba minyak jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) dan komponen utamanya. *Journal of Environmental Engineering and Sustainable Technology*. 2017;4(1):13–8.
  23. Madani RA, Budiarti LY, Wydiamala E. Antibacterial activity of extract combination of leaves and peels kaffir lime (*Citrus hystrix* Dc.) against some test bacteria. *Bioinformatics and Biomedical Research Journal*. 2021;4(2):39–47.
  24. Khofidhoh Z, Dewi SS, Iswara A. Efektivitas infusa kulit jeruk purut (*Citrus hystrix d.c*) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* penyebab sariawan secara in vitro. *The 2nd University Research Coloquium*. 2015.
  25. Ariyani H, Nazemi M, Hamidah H, Kurniati M. Uji efektivitas antibakteri ekstrak kulit limau kuit (*Cytrus hystrix* DC) terhadap beberapa bakteri. *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*. 2018;2(1):136-41.
  26. Sophia A, Suraini S, Pangestu MW. Ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C) mampu menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. *Perintis's Heal Journal*. 2021;8(2):159–65.
  27. Hassan HA, Genaidy MM, Kamel MS, Abdelwahab SF. Synergistic antifungal activity of mixtures of clove, cumin and caraway essential oils and their major active components. *Journal of Herbal Medicine*. 2020;24:100399.
  28. Satyari IAI, Ambarawati IGAD, Susanti DNA. Perbandingan daya hambat ekstrak daging dan kulit buah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* S) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* ATCC 10231 Secara in vitro. *Bali Dental Journal*. 2021;5(2):88–94.
  29. Ningsih DR. Ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) sebagai antijamur terhadap jamur *Candida albicans* dan identifikasi golongan senyawanya.



- Jurnal Kimia Riset. Jurnal Kimia Riset. 2017;2(1):6.
30. Utami P, Puspaningtyas DE. The miracle of herbs. Jakarta: Agro Media Pustaka; 2013.
31. Vifta RL, Khotimah SK, Luhurningtyas FP. Uji aktivitas antifungi ekstrak etanol biji timun suri (*Cucumis melo* L.) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* secara *in vitro*. Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product. 2018;1(1):10–7.

