

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI GRANUL *EFFERVESCENT*
EKSTRAK KULIT NANAS MADU DENGAN PEMANIS
DAUN STEVIA TERHADAP *Escherichia Coli***

***ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST EFFERVESCENT GRANULE OF
HONEY PINEAPPLE EXTRACT WITH STEVIA LEAF
SWEETENER AGAINST *Escherichia Coli****

Inur Tivani¹, Kusnadi²

Program Studi D-III Farmasi, Politeknik Harapan Bersama, Indonesia

email: tiva.nie40@gmail.com

Abstrak

Escherichia coli merupakan salah satu jenis bakteri yang mengakibatkan penyakit diare. Penanganan diare sering dilakukan dengan mengkonsumsi oralit. Namun, Sebagian besar anak – anak menolak mengkonsumsi minuman ini dikarenakan rasanya yang kurang enak. Alternatif lain yaitu dengan mengganti oralit dengan granul *effervescent* ekstrak kulit nanas madu dengan pemanis daun stevia. Kebaruan dari penelitian ini yaitu pemanfaatan limbah kulit nanas madu sebagai zat aktif dalam pembuatan granul *effervescent* serta penggunaan pemanis alami berupa daun stevia yang aman jika digunakan untuk anak – anak. Tujuan Penelitian ini untuk mengetahui formula yang mana dari granul *effervescent* ekstrak kulit nanas madu dengan pemanis daun stevia yang terbaik dalam menghambat *E. coli*. Ekstrak kulit nanas madu dibuat ekstraksi dengan metode maserasi. Granul dibuat dengan metode granulasi basah. Granul dibuat dalam 3 formula dengan perbandingan ekstrak kulit nanas 1%, 2% dan 3%, serta daun stevia dengan perbandingan 1,5%, 2,5% dan 4%. Difusi sumuran dipilih sebagai metode dalam pengujian efektivitas antibakteri. Hasil dari penelitian menunjukkan formula 3 granul *effervescent* dengan kandungan ekstrak kulit nanas madu dan daun stevia yang terbaik dengan diameter daya hambat terbesar yaitu 17,30 mm. Granul *effervescent* dapat diaplikasikan sebagai substitusi obat diare berdasarkan keefektifannya dalam penghambatan terhadap bakteri *E coli*. Kesimpulan penelitian bahwa kandungan ekstrak kulit nanas madu 5% serta pemanis daun stevia 4% dalam pembuatan granul *effervescent* memberikan penghambatan yang paling baik terhadap bakteri *E. coli*.

Kata kunci: Granul *Effervescent*; Kulit Nanas Madu; Daun Stevia; *E. Coli*.

Abstract

Escherichia coli is a type of bacteria that causes diarrhea. Diarrhea is often treated by consuming ORS. However, most children refuse to consume this drink because it tastes terrible. Another alternative is to replace ORS with effervescent granules from honey pineapple peel extract with stevia leaf sweetener. The novelty of this research is using honey pineapple skin waste as an active substance in making effervescent granules and using a natural sweetener in the form of stevia leaves, which is safe for children to use. This research aims to find out which formula of honey pineapple peel extract effervescent granules with stevia leaf sweetener is the best in inhibiting *E. coli*. Honey pineapple skin extract is extracted using the maceration method. Granules are made using the wet granulation method. Granules are made in 3 formulas with a ratio of pineapple peel extract of 1%, 2%, and 3%, and stevia leaves with a ratio of 1.5%, 2.5%, and 4%. Diffusion was chosen as a method for testing antibacterial effectiveness. The research results showed that the three-granule effervescent formula containing honey pineapple peel extract and stevia leaves was the best, with the largest inhibitory diameter of 17.30 mm. Effervescent granules can be applied as a substitute for diarrhea drugs based on their effectiveness in inhibiting *E coli* bacteria. The research conclusion was that the content of 5% honey pineapple skin extract and 4% stevia leaf sweetener in making effervescent granules provided the best inhibition against *E. coli* bacteria.

Keywords: *Effervescent Granules*; *Honey Pineapple Bark*; *Stevia Leaves*; *E. Coli*.

Received: October 31th, 2023; 1st Revised March 4th, 2024; 2nd Revised March 15th, 2024;

Accepted for Publication: March 25th, 2024

1. PENDAHULUAN

Menurut data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2019, diare merupakan penyakit yang terkait dengan lingkungan dan tersebar luas di seluruh dunia. Setiap tahunnya, terdapat sekitar 1,7 miliar kasus diare dengan angka kematian mencapai 760.000 usia anak di bawah 5 tahun (1). Pada tahun 2019, Profil dari Kesehatan di Indonesia, keseluruhan penderita diare mencapai 2.549 orang di Indonesia dengan rincian Case Fatality Rate (CFR) sebanyak 1,14%. Proporsi penderita diare terbesar yaitu balita, kasus tertinggi terjadi di kelompok umur 6-11 bulan, mencapai 21,65% (2).

Di Provinsi Jawa Tengah, jumlah permasalahan terkait diare khususnya balita rata-rata sebanyak 40% per tahun, dengan keseluruhan kasus hingga 291.203 penderita. Kota Tegal merupakan kabupaten/kota dengan permasalahan jumlah penderita diare paling tinggi mencapai 221,6% (3).

Selain data di atas, di beberapa perbincangan masyarakat khususnya para ibu, sering terdengar keluhan tentang anaknya yang terpapar penyakit ini. Telah banyak beredar pula obat diare. Namun, permasalahan yang muncul adalah karena usia penderita diare mayoritas anak-anak balita (bawah lima tahun) sehingga sulit untuk meminumkan obat diare karena rasanya yang tidak enak dilidah anak-anak. Solusi dari permasalahan ini dapat diatasi dengan membuat inovasi baru terkait obat diare yang enak untuk dikonsumsi. Salah satu sediaan yang *recomended* untuk dibuat adalah granul

effervescent.

Granul *effervescent* dipilih untuk menjadi solusi dari permasalahan tidak enaknya obat diare. Sediaan dari granul *effervescent* terbentuk dari campuran senyawa basa dan juga asam yang, saat dicampur menggunakan air (H₂O), menghasilkan reaksi yang membebaskan karbon dioksida (CO₂), menyebabkan terbentuknya buih yang terbentuk dari sediaan tersebut. Reaksi ini membantu mengurangi rasa tidak enak dari obat yang terkandung. Disamping itu, sediaan dari granul *effervescent* memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya. Salah satu keunggulan tersebut adalah kemudahan konsumsi, sehingga cocok untuk orang yang sulit menelan tablet atau kapsul. Granul ini larut dengan sempurna dalam air, memudahkan penyerapan, dan karbonat yang dihasilkan memberikan sensasi menyegarkan (4).

Dalam penelitian ini, sediaan yang dibuat ditambahkan pemanis dengan ekstrak daun stevia dimana jenis pemanis ini tidak berbahaya karena berasal dari bahan alam. Granul *effervescent* yang dibuat juga akan ditambahkan ekstrak kulit nanas madu dimana dalam kulit nanas tersebut terkandung senyawa yang berfungsi sebagai anti bakteri. Tivani (2021) dalam penelitian membuktikan bahwa kulit nanas madu efektif menghambat bakteri *E coli* (5).

Penyakit diare lebih sering disebabkan oleh infeksi akibat bakteri *Escherichia coli*. Granul *effervescent* selanjutnya akan dibuat

dalam 3 formula dengan perbandingan ekstrak kulit nanas madu dan daun stevia yang berbeda. Sediaan yang sudah jadi kemudian akan dilanjutkan untuk uji antibakteri untuk melihat pada formula mana granul *effervescent* yang paling baik penghambatannya terhadap bakteri *E coli*.

2. METODE

Jenis penelitian ini yaitu eksperimen. Ada 2 jenis perlakuan yang dibedakan yaitu ekstrak kulit nanas dan ekstrak daun stevia dengan konsentrasi yang berbeda, kontrol positif menggunakan antibiotik metronidazole sedangkan aquades digunakan sebagai kontrol negatif.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan untuk pengambilan data penelitian antara lain tabung reaksi (Iwaki Pyrex®), gelas ukur 100 mL (Iwaki Pyrex®), cawan petri (Iwaki Pyrex®), batang pengaduk, gelas beaker 1000 mL, gelas beaker 500 mL, autoklaf (HL36Ac®), jangka sorong, mikropipet Inkubator ((Mettler®), jarum ose, aluminium foil, timbangan analitik, alat tulis dan label, *Laminar Air Flow*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain ekstrak kulit nanas madu, ekstrak daun stevia, Media MHA, BHI dan NA, alkohol Pembuatan Granul *Effervescent*

70%, etanol 96%, PVP, laktosa, Na bikarbonat, Asam sitrat, asam tartat, aquadest, Bakteri *Escherichia coli*.

Prosedur Penelitian

Proses Pengambilan Sampel

Pembuatan *effervescent* dimulai dengan menyiapkan bahan utama yaitu kulit nanas dan daun stevia. Kulit nanas diperoleh melalui pedagang nanas madu di sepanjang jalan Balamo Tarub Tegal. Kulit dari buah nanas madu dibersihkan dari kotoran kemudian di oven dengan suhu 40°C hingga mengering untuk selanjutnya di blender hingga menghasilkan serbuk. Serbuk kulit nanas selanjutnya dilakukan uji makroskopis dan mikroskopis. Serbuk kulit nanas kemudian dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi.

Daun stevia yang digunakan dalam penelitian diperoleh dari pembelian secara *online* dalam bentuk serbuk daun stevia. Serbuk kemudian dilakukan uji makroskopis dan juga uji mikroskopis. Selain itu, kedua sampel juga dilakukan uji zat berupa flavonoid dan juga uji bebas etanol. Kedua bahan selanjutnya diekstraksi secara maserasi.

Kedua bahan utama siap selanjutnya dibuatlah Granul *effervescent* dengan komposisi seperti dalam tabel.1

Tabel 1. Formula Granul *effervescent*

Bahan	F1	F2	F3	Standard
Ekstrak Kulit Nanas Madu	1	3	5	< 7 %
Ekstrak Daun Stevia	1,5	2,5	4	1,5 – 4 %
Laktosa	7	7	7	5-80 gr
Na Bikarbonat	25	25	25	25-250
PVP	5	5	5	0,5-5%
Asam Tartrat	15	15	15	≤25
Asam Sitrat	10	10	10	≤16

Keterangan :

F1 : Formula 1

F2 : Formula 2

F3 : Formula 3

Pembuatan granul *effervescent* dimulai dengan menimbang seluruh bahan, dan membuat mucilago PVP menggunakan etanol 96%. Hasil tersebut kemudian dibuat masa asam dan masa basa. Pembuatan massa asam dilakukan dengan menggerus asam sitrat dan asam tartrat sampai homogen. Massa basa dibuat dengan mencampurkan natrium bikarbonat, ekstrak kulit nanas, ekstrak daun stevia, laktosa, dan PVP sedikit demi sedikit hingga semua bisa dikepal. Langkah berikutnya yaitu diayak dengan ayakan nomor 16 mesh sampai terbentuk granul selanjutnya menggunakan oven dikeringkan dengan suhu 40°-50°C dengan durasi waktu 15 menit. Ayak kembali menggunakan ayakan nomor 18 mesh. Agar menjadi sediaan berupa granul *effervescent* maka masing-masing massa asam dan massa basa kemudian dicampur dalam satu wadah hingga homogen.

Pengujian Antibakteri

Penelitian ini uji antibakteri dilakukan dengan metode difusi. Langkah awal dimulai dengan sterilisasi seluruh alat dan bahan dengan autoklaf selama 20 menit pada suhu 121°C. Media yang dibuat untuk pengambilan data yaitu *Brain Heart Infusion* (BHI) *Nutrient Agar* (NA) dan *Mueller Hinton Agar* (MHA). Langkah setelah sterilisasi yaitu menimbang media NA sebesar 3 gr, BHI 5,5 gr dan MHA sebanyak 5,7 gram untuk dilarutkan ke dalam aquades sebanyak 150 mL. Media yang telah masak dimasukan ke dalam tabung reaksi untuk

NA dan BHI sedangkan MHA kemudian dituang dalam cawan petri. Media selanjutnya disterilkan menggunakan autoklaf selama 15-20 menit selama 20 menit.

Media diinkubasi yaitu 1x24 jam dengan tujuan guna melihat media tersebut telah steril betul atau belum. Pengujian antibakteri dimulai dengan menginokulasikan bakteri *E coli* ke dalam media NA selama 1x24 jam. Selanjutnya bakteri dipindahkan pada media BHI dan diinkubasikan kembali selama 1x24 jam. Bakteri yang ada di dalam BHI selanjutnya dipindahkan kedalam media MHA dengan cara diusap menggunakan kapas lidi steril. Media MHA selanjutnya dilubangi menggunakan *boorprof* sebanyak 5 lubang untuk diisi menggunakan granul *effervescent* F1, F2 dan F3, aquadest steril dan antibiotik metronidazole. Setiap lubang sumuran dimasukkan 100 µL dengan mikropipet. Penginkubasikan dilakukan selama 1-2 x 24 jam.

Analisis Data

Media MHA yang telah diberi perlakuan menggunakan metode difusi sumuran dan telah diinkubasi selama 1-2 x 24 jam akan terlihat zona bening (daerah hambat) di sekitar sumuran. Langkah berikutnya yaitu diameter zona bening yang terbentuk diukur dengan jangka sorong. Semakin lebar diameter zona bening, maka semakin baik dalam penghambatan terhadap bakteri *E coli*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Hasil Uji Makroskopis Serbuk Kulit Nanas Madu (*Ananas comosus* L)

Organoleptis	Hasil	Materia Medika Indonesia	Gambar
Bentuk	Serbuk	Serbuk	
Warna	Kuning kecoklatan	Kuning kecoklatan	
Bau	Aromatik	Aromatik	
Rasa	Manis	Manis	

Ket: Hasil Uji Makroskopis Serbuk Kulit *Ananas comosus* L

Dari tabel 2, terlihat bahwa secara makroskopis kulit nanas madu memiliki bentuk serbuk (karena kulit nanas madu sebelumnya

telah dikeringkan dan dibuat serbuk), memiliki warna kuning kecoklatan, serta berbau khas aromatik dan memiliki rasa yang agak manis.

Tabel 3. Hasil Uji Makroskopis Serbuk Daun Stevia (*Stevia rebaudiana*)

Organoleptis	Hasil	[7]	Gambar
Bentuk	Serbuk	Serbuk	
Warna	Coklat kehijauan	Coklat kehijauan	
Bau	Aromatik daun stevia	Aromatik daun stevia	
Rasa	Manis	Manis sekali	

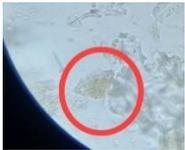
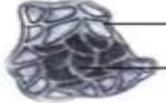
Ket: Hasil Uji Makroskopis Serbuk Daun *Stevia rebaudiana*

Tabel 3, menunjukkan secara makroskopis bahwa bentuknya serbuk, memiliki warna coklat kehijauan, berbau khas aromatik dan memiliki rasa manis. Hasil yang tertera dalam tabel telah disesuaikan dengan literatur sehingga kedua sampel yang telah diujikan adalah benar serbuk dari kulit nanas madu dan daun stevia.

mikroskopis dilakukan dengan cara meletakkan serbuk kulit nanas madu dan serbuk daun stevia pada *objek glass* kemudian ditetesi air dan tutup dengan *deg glass*, selanjutnya posisikan pada meja preparat mikroskop. Hasil pengamatan kemudian disesuaikan dengan Pustaka. Hasil uji mikroskopis kulit nanas madu dan daun stevia bisa dilihat pada tabel 4 dan tabel 5.

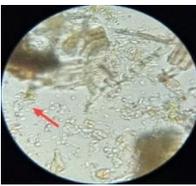
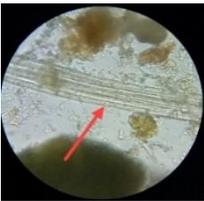
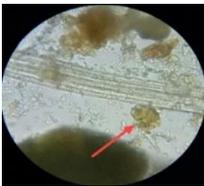
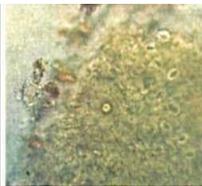
Uji selanjutnya yaitu uji mikroskopis. Uji

Tabel 4. Hasil Uji Mikroskopis Serbuk Kulit Nanas Madu (*Ananas comosus* L)

Fragmen	Hasil Pengamatan	[8]	Ket
Sel batu			+
Berkas pembuluh (xylem)			+
Jaringan parenkim			+
Kristal kalsium oksalat bentuk jarum			+

Ket : Hasil Pengamatan Serbuk Kulit *Ananas comosus* L

Tabel 5. Hasil Uji Mikroskopis Serbuk Daun Stevia (*Stevia rebaudiana*)

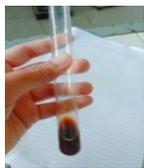
Fragmen	Hasil Pengamatan	[7]	Ket
Rambut penutup			+
Serabut sklerenkim			+
Stomata			+
Berkas pengangkut			+

Ket: Hasil Pengamatan Serbuk Daun *Stevia rebaudiana*

Dari tabel 4 dan tabel 5 terlihat bahwa hasil pengamatan dari serbuk kulit nanas madu dan daun stevia, diperoleh hasil berupa fragmen-fragmen yang sesuai dengan literatur

atau pustaka, sehingga dapat dikatakan benar bahwa serbuk tersebut adalah serbuk dari kulit nanas madu dan daun stevia.

Tabel 6. Hasil Uji Kualitatif Senyawa Flavonoid Ekstrak Kulit Nanas Madu

	Hasil	Pustaka	Ket	Gambar
Ekstrak kulit nanas madu sebanyak 2 ml dicampur H ₂ SO ₄ sebanyak 2 hingga 4 tetes	Merah bata	Merah bata sampai coklat kehitaman	+	

Ket: Hasil Uji Kualitatif Senyawa Flavonoid Ekstrak Kulit Nanas Madu

Berdasarkan hasil yang tertera pada tabel diatas menunjukkan bahwa pengujian kualitatif ekstrak kulit nanas madu (*Ananaas comosus*)

positif mengandung zat bernama flavonoid dengan ciri yaitu adanya perubahan warna menjadi merah bata.

Tabel 7. Hasil Uji Bebas Etanol Ekstrak Kulit Nanas Madu (*Ananas comosus* L)

Perlakuan	Hasil	Pustaka	Ket	Gambar
2 ml ekstrak kulit nanas madu + 2 tetes CH ₃ COOH + 2 tetes H ₂ SO ₄ (Dipanaskan)	Tidak berbau ester	Tidak lagi berbau ester	+	
2 ml ekstrak daun stevia + 2 tetes CH ₃ COOH + 2 tetes H ₂ SO ₄ (Dipanaskan)	Tidak berbau ester	Tidak lagi berbau ester	+	

Ket: Hasil Uji Bebas Etanol Ekstrak Kulit *Ananas comosus* L

Uji bebas etanol pada ekstrak kental kulit nanas madu dan daun stevia dilakukan dengan cara esterifikasi. Dimana ekstrak kental ditambahkan dua tetes dari asam asetat dan dua tetes dari asam sulfat pekat selanjutnya dilakukan pemanasan. Berdasarkan pengujian tersebut, didapatkan hasil ekstrak bebas etanol dengan ditandai tidak adanya bau ester yang

khas dari etanol. Tujuan dilakukannya uji bebas etanol yaitu untuk memastikan bahwa ekstrak kental yang diperoleh sudah tidak lagi mengandung etanol sebelum dilakukannya pembuatan granul *effervescent* karena kandungan etanol yang tinggi dapat mempengaruhi rasa dari granul *effervescent* yang dihasilkan.

Tabel 8. Uji Antibakteri Granul *Effervescent* Ekstrak Kulit Nanas Madu dengan Pemanis daun stevia terhadap *E. coli*

Formula	Diameter Daya Hambat (mm)			Rata-Rata
	N 1	N 2	N 3	
Formula 1	9,5	11,5	11,7	10,90
Formula 2	10,1	14,85	12,9	12,61
Formula 3	17,05	17,6	17,25	17,30
Kontrol positif	24,5	21,9	21,7	22,70
Kontrol (-) / Aquadest	0	0	0	0

Keterangan :

N1: Ulangan kesatu

N2: Ulangan kedua

N3: Ulangan ketiga

Dari tabel 8, menunjukkan bahwa nilai diameter hambat formula 3 paling besar artinya paling baik dalam penghambatan terhadap bakteri *E. coli*. Namun, nilai diameter hambat masih lebih kecil dibandingkan dengan kontrol menggunakan antibiotik metronidazole. Formula 3 memiliki kandungan ekstrak kulit nanas madu dan ekstrak daun stevia yang terbanyak jika dibandingkan kedua formula yang lain. Tingginya kandungan kedua ekstrak ini berarti semakin tinggi pula kandungan zat antibakteri dalam granul *effervescent*.

Dalam kulit nanas terkandung zat yang berfungsi sebagai antibakteri. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa bahwa bromelin dan flavonoid merupakan senyawa antibakteri yang paling tinggi dalam ekstrak kulit buah nanas madu (6).

Kandungan enzim bromelin yang terdapat dalam kulit nanas madu terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Dari penelitian terdahulu, buah nanas madu yang matang memiliki kandungan enzim bromelin yang banyak jika dibandingkan dengan yang belum matang (7). Selain itu, enzim ini juga berperan dalam penghambatan ketika protein sedang disintesis melalui ikatan protein yang diputus (8).

Kulit nanas madu juga memiliki beberapa metabolit sekunder seperti tanin. Zat ini juga berpengaruh terhadap penghambatan pertumbuhan bakteri. Tanin dianggap memiliki sifat antibakteri karena kemampuannya yang mirip senyawa fenolat ketika mengendapkan protein dari bakteri. Tanin juga terkait dalam aktivitas dari antidiare, terutama dalam kasus diare akibat inflamasi bakteri (9). Selain sebagai antibakteri, tanin juga berfungsi sebagai antioksidan. Kegiatan antioksidan dalam ekstrak tumbuhan sering dikaitkan dengan keberadaan senyawa polifenol, di antaranya tanin, yang terkenal akan manfaat antioksidannya (10).

Flavonoid, seperti tannin, adalah senyawa fenol yang memiliki sifat antibakteri. Cara kerjanya adalah dengan menghambat aktivitas protein dalam sel bakteri, sehingga menghilangkan sifat khasnya. Proses ini dapat merusak sel bakteri secara permanen yang tidak dapat pulih. (11).

Zat saponin juga berperan dalam penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri *E. coli* melalui peningkatan terhadap permeabilitas dari membran sel, yang berakibat pada adanya hemolisis pada sel (12).

Selain kulit nanas, daun stevia juga

memiliki kandungan antibakteri seperti kulit nanas madu. Penelitian Nicolas Romano (2023) menunjukkan bahwa daun stevia memiliki aktivitas antibakteri lebih tinggi dibandingkan dengan lada putih (13). Tingginya konsentrasi daun stevia dan daun jambu biji dalam penelitian Yuli Astika, dkk (2020) mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. mutan*. (14). Steviosida adalah senyawa pemanis alami yang tidak menyebabkan kanker dan memberikan rasa manis pada daun stevia. Daun stevia memiliki kandungan fitokimia terbesar berupa glikosida, steroid, dan tannin (15). Ketiga senyawa ini bersifat sebagai antibakteri.

Dari beberapa pernyataan di atas, tampak jelas bahwa, formula tiga dengan kandungan kulit nanas madu dan daun stevia yang paling tinggi dibandingkan formula yang lain mampu memberikan efek penghambatan terbaik terhadap bakteri *E. coli*. Dengan demikian, maka granul *effervescent* ini dapat dijadikan sebagai pengganti oralit sebagai obat diare.

4. KESIMPULAN

Kandungan ekstrak kulit nanas madu sebesar 5% serta pemanis daun stevia 4% dalam pembuatan granul *effervescent* memberikan penghambatan yang paling baik terhadap bakteri *E. coli*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan rasa terima kasih kepada pusat penelitian dan pengabdian masyarakat Politeknik Harapan Bersama Kota Tegal Jawa Tengah atas dana penelitian yang disediakan. Kami juga ingin berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam seluruh tahapan penelitian, dari awal hingga akhir, sehingga penelitian dapat selesai

dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tordrup D, Smith R, Kamenov K, Bertram MY, Green N, Chadha S. Global Return on Investment and Cost-Effectiveness of Who's Hear Interventions For Hearing Loss: A Modelling Study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2022;10(1):e52–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00447-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00447-2)
2. Fanda RB, Probandari A, Yuniar Y, Hendarwan H, Trisnantoro L, Jongeneel N, et al. The Availability of Essential Medicines in Primary Health Centres in Indonesia: Achievements and Challenges Across the Archipelago. *Lancet Reg Heal - Southeast Asia* [Internet]. 2024;22:100345. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2023.100345>
3. Darmini NW, Fitriana LB, Vidayanti V. Hubungan Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Gizi Seimbang dengan Kejadian Stunting Pada Balita Usia 2-5 Tahun. *Coping Community Publ Nurs*. 2022;10(2):160.
4. Adi-Dako O, Kumadoh D, Egbi G, Okyem S, Addo PY, Nyarko A, et al. Strategies for Formulation of Effervescent Granules of an Herbal Product For The Management of Typhoid Fever. *Heliyon* [Internet]. 2021;7(10):e08147. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08147>

- 08147
5. Tivani I, Perwitasari M. Efektivitas Antibakteri Ekstrak Beberapa Kulit Buah terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *J Curr Pharm Sci*. 2021;4(2):339–46. Int [Internet]. 2024;178(January):114003. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114003>
 6. Basumatary IB, Mukherjee A, Katiyar V, Dutta J, Kumar S. Chitosan-Based Active Coating For Pineapple Preservation: Evaluation Of Antimicrobial Efficacy And Shelf-Life Extension. *Lwt* [Internet]. 2022;168(May):113940. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113940>
 7. Dzulqaidah I, Zanuba RB, Alwi ASF, Salsabila ARP, Mursidi S, Mulasari H. Ekstraksi dan Uji Aktivitas Enzim Bromelin Kasar dari Buah Nanas. *J Agritechnology Food Process*. 2021;1(2):80.
 8. Zheng F, Jiang X, Wen Y, Yang Y, Li M. Systematic Investigation Of Machine Learning on Limited Data: A Study on Predicting Protein-Protein Binding strength. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2024;23(December 2023):460–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.12.018>
 9. Wimalasiri PM, Harrison R, Donaldson I, Kemp B, Tian B. Timing of Leaf Removal Modulates Tannin Composition and The Level Of Anthocyanins and Methoxypyrazines in Pinot Noir Grapes and wines. *Food Res* 10. Oubannin S, Bijla L, Nid AM, Ibourki M, El Kharrassi Y, Devkota K, et al. Recent Advances in the Extraction of Bioactive Compounds From Plant Matrices and Their Use As Potential Antioxidants For Vegetable Oils Enrichment. *J Food Compos Anal* [Internet]. 2024;128(January):105995. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.105995>
 11. Harun-Or-Rashid M, Akter S, Habiba U, Laboni FR, Uddin J, Labu ZK, et al. Antioxidant, Antibacterial, Cytotoxic and Thrombolytic Activities of Flowers of *Mirabilis Jalapa L*: Possible Role of Phenolics and Flavonoids. *J Agric Food Res* [Internet]. 2023;14(July):100893. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100893>
 12. Prabhakar G, Swetha K, Rasool A, Krismastuti FSH. In Vitro Biological Evaluation of Steroidal Saponins From Seeds of *Crotalaria Verrucosa L*. for Cancer Studies. *Environ Adv* [Internet]. 2024;15(January):100471. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2023.100471>
 13. Romano N, Datta SN, Pande GSJ, Sinha AK, Yamamoto FY, Beck BH, et al.

- Dietary Inclusions of Black Soldier Fly (*Hermetia Illucens*) Larvae Frass Enhanced Production of Channel Catfish (*Ictalurus Punctatus*) Juveniles, Stevia (*Stevia Rebaudiana*), And Lavender (*Lavandula Angustifolia*) in an Aquaponic System. *Aquaculture* [Internet]. 2023;575(June):739742. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2023.739742>
14. Pasta Gigi Ekstrak Daun Jambu Biji dan Stevia Sebagai Antibakteri Alami F, Astika Y, Saputro A, Harismah K. Prosiding Seminar Nasional Biologi FMIPA UNM Toothpaste Formulation of Guava Leaf Extract and Stevia as Natural Antibacterial. 2020;26–34.
15. Aina Q, Ferdiana S, Rahayu FC. Penggunaan Daun Stevia Sebagai Pemanis Dalam Pembuatan Sirup Empon-Empon. *J Sci Res Dev* [Internet]. 2020;2(1):43–57. Available from: <https://idm.or.id/JSCR/index.php/JSCR/article/view/14>