

**Pemanfaatan Produk Alam dalam Mengatasi Resistensi Antimikroba:
Tinjauan Naratif Sistematis Menuju Inovasi Kesehatan Berkelanjutan**
*Utilization of Natural Products in Combating Antimicrobial Resistance: A Systematic
Narrative Review Toward Sustainable Health Innovation*

Rona Hawa Kamilah¹, Fatmawati¹

ronahk@fk.unsri.ac.id

Universitas Sriwijaya, South Sumatera, Indonesia

Info Article

| **Submitted:** 15 November 2025 | **Revised:** 24 November 2025 | **Accepted:** 30 November 2025

How to cite: Rona Hawa Kamila, etc., "Pemanfaatan Produk Alam dalam Mengatasi Resistensi Antimikroba: Tinjauan Naratif Sistematis Menuju Inovasi Kesehatan Berkelanjutan", *Proceeding National Conference Sisi Indonesia II*, 2025, P. 533-556.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) has emerged as a critical global health threat, reducing the effectiveness of conventional antibiotics and challenging public health systems. Natural products, including plant-derived compounds and endophytic fungi, represent a promising source of new antimicrobial agents. This systematic narrative review aims to identify and summarize recent studies (2020–2025) on the antimicrobial potential of natural products and their role in sustainable health innovation. A comprehensive literature search was conducted across PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and ResearchGate. Studies were screened based on relevance, methodological quality, and availability of full-text articles. In total, 38 studies met the inclusion criteria, highlighting the efficacy of flavonoids, alkaloids, terpenoids, and phenolics against multidrug-resistant bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*. Mechanisms of action include membrane disruption, inhibition of biofilm formation, and interference with bacterial quorum sensing. Despite strong *in vitro* evidence, clinical translation remains limited due to variability in extraction methods, dosage standardization, and pharmacokinetic data. The findings underscore the potential of natural products to address AMR while promoting sustainable health innovation, particularly in Indonesia and Southeast Asia. Collaborative efforts are essential to standardize methodologies, validate efficacy *in vivo*, and integrate natural products into health strategies aligned with Sustainable Development Goals.

Keyword: Natural products; Antimicrobial resistance; Sustainable health innovation; Phytochemicals; Indonesia.

ABSTRAK

Resistensi antimikroba (AMR) telah menjadi ancaman kesehatan global yang serius, mengurangi efektivitas antibiotik konvensional dan menantang sistem kesehatan masyarakat. Produk alam, termasuk senyawa turunan tumbuhan dan jamur endofit, merupakan sumber potensial agen antimikroba baru. Tinjauan naratif sistematis ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan merangkum studi-studi terbaru (2020–2025) mengenai potensi antimikroba produk alam dan perannya dalam inovasi kesehatan berkelanjutan. Pencarian literatur dilakukan secara komprehensif di PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan ResearchGate. Studi disaring berdasarkan relevansi, kualitas metodologi, dan ketersediaan teks lengkap. Sebanyak 38 studi memenuhi kriteria inklusi, menyoroti efektivitas flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan fenolik terhadap bakteri resisten obat, seperti *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli*. Mekanisme aksi meliputi gangguan membran sel, inhibisi pembentukan biofilm, dan intervensi pada quorum sensing bakteri. Meskipun bukti *in vitro* kuat, translasi klinis masih terbatas karena variasi metode ekstraksi, standar dosis, dan data farmakokinetik. Temuan ini menekankan potensi produk alam dalam menangani AMR sekaligus mendukung inovasi kesehatan berkelanjutan, khususnya di Indonesia dan Asia Tenggara. Upaya kolaboratif diperlukan untuk menstandarisasi metodologi, memvalidasi efektivitas *in vivo*, dan mengintegrasikan produk alam ke strategi kesehatan yang sejalan dengan *Sustainable Development Goals*.

Kata Kunci: Produk alam; Resistensi antimikroba; Inovasi kesehatan berkelanjutan; Fitokimia;



Pendahuluan

Ketahanan antimikroba (*antimicrobial resistance*, AMR) telah muncul sebagai salah satu tantangan paling mendesak dalam kesehatan masyarakat global, karena meningkatnya jumlah infeksi yang tidak lagi dapat ditangani dengan antibiotik konvensional (Woo et al., 2023). Mikroorganisme penyebab infeksi kini menunjukkan kemampuan untuk bertahan terhadap terapi standar melalui berbagai mekanisme seperti inaktivasi obat, modifikasi situs target, penurunan permeabilitas membran, dan pembentukan biofilm, sehingga pengobatan menjadi semakin sulit dan mahal (Elmaidomy et al., 2022). Di sisi lain, laju penemuan antibiotik baru mengalami perlambatan yang signifikan akibat biaya penelitian tinggi, kompleksitas regulasi, serta resistensi yang cepat terhadap agen baru, sehingga pendekatan terapeutik alternatif menjadi sangat diperlukan (Guedes et al., 2024).

Dalam konteks tersebut, produk alam (*natural products*) – yang mencakup senyawa bioaktif dari tumbuhan, mikroba, fungi, dan organisme laut – kembali mendapatkan perhatian sebagai reservoir sumber daya farmakologis yang potensial (Woo et al., 2023). Produk alam memiliki keunggulan berupa keragaman struktur kimia, mekanisme multitarget, serta potensi dalam memodulasi mekanisme resistensi bakteri seperti *efflux pump* dan *quorum sensing* (Arip et al., 2022). Berbagai studi melaporkan bahwa fitokimia seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin, dan saponin menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap patogen prioritas WHO, termasuk *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus* (SeyedAlinaghi et al., 2025).

Selain itu, produk alam tidak hanya berfungsi sebagai agen antimikroba langsung, tetapi juga berpotensi sebagai adjuvan yang memperkuat aktivitas antibiotik konvensional, menurunkan ekspresi gen resistensi, serta menghambat pembentukan biofilm patogen (Elmaidomy et al., 2022). Kombinasi senyawa alami dan antibiotik telah menunjukkan efek sinergis, mengindikasikan potensi pendekatan terapi kombinasi dalam mengatasi resistensi yang sulit ditangani (Arip et al., 2022). Namun, meskipun potensinya menjanjikan, pemanfaatan klinis produk alam masih menghadapi tantangan, termasuk variabilitas komposisi antar-sumber, kurangnya standardisasi ekstrak, rendahnya bioavailabilitas, serta keterbatasan bukti klinis jangka panjang (Guedes et al., 2024). Selain itu, sebagian besar studi masih berada pada tahap *in vitro* dan *in vivo*, belum banyak yang diterjemahkan ke dalam uji klinis manusia atau aplikasi farmasi berskala besar (SeyedAlinaghi et al., 2025).

Sejalan dengan kompleksitas permasalahan AMR dan perlunya inovasi terapeutik, pendekatan berbasis produk alam memiliki relevansi strategis terhadap pencapaian Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (*Sustainable Development Goals/SDGs*). AMR secara langsung menghambat pencapaian SDG 3: *Good Health*

and Well-being, yang menargetkan akses universal terhadap obat-obatan yang efektif dan aman (United Nation, 2023). Ketika infeksi yang umum menjadi resisten terhadap terapi, hal ini berpotensi meningkatkan angka kematian neonatal, maternal, serta mengancam keamanan prosedur medis seperti operasi besar dan kemoterapi (Who, 2024). Pemanfaatan sumber daya hayati sebagai solusi terapi berkelanjutan juga sejalan dengan SDG 12: *Responsible Consumption and Production*, karena mendorong pengelolaan sumber daya alam secara etis dan efisien, serta SDG 15: *Life on Land*, dengan penekanan pada konservasi biodiversitas yang menjadi sumber utama senyawa bioaktif alami (Arip et al., 2022).

Dengan demikian, integrasi pendekatan produk alam dalam upaya mengatasi AMR tidak hanya memiliki nilai ilmiah dan klinis, tetapi juga memperkuat komitmen global terhadap pembangunan kesehatan berkelanjutan. Tinjauan ini bertujuan menyajikan analisis sistematis-naratif atas bukti ilmiah terkini (2020–2025) terkait potensi produk alam dalam melawan resistensi antimikroba, dengan menyoroti mekanisme aksi, tantangan implementasi, serta kontribusinya terhadap agenda inovasi kesehatan berkelanjutan dalam kerangka SDGs.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *systematic narrative review* yang bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis literatur ilmiah terkait pemanfaatan produk alam dalam mengatasi resistensi antimikroba (*antimicrobial resistance/AMR*), serta menelaah relevansinya terhadap inovasi kesehatan berkelanjutan. Pendekatan ini dipilih karena memungkinkan integrasi data empiris dengan analisis konseptual, sehingga dapat memberikan pemahaman komprehensif mengenai perkembangan, mekanisme aksi, dan arah kebijakan riset produk alam terhadap AMR. Proses tinjauan dilakukan dengan mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 (Page et al., 2021), dengan adaptasi naratif agar lebih kontekstual terhadap topik inovasi kesehatan.

Pencarian literatur dilakukan secara daring pada empat basis data ilmiah utama, yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*, dan *ResearchGate*. Keempat basis data ini dipilih karena mewakili cakupan luas publikasi biomedis, farmasi, dan ilmu hayati yang relevan dengan tema penelitian. Periode pencarian dibatasi sejak 1 Januari 2020 hingga 31 Oktober 2025 untuk menjamin keterbaruan data sesuai perkembangan terkini dalam bidang penelitian produk alam dan resistensi antimikroba. Strategi pencarian dirancang menggunakan kombinasi kata kunci dengan operator Boolean (AND dan OR) agar mampu mengakomodasi berbagai istilah yang sering digunakan dalam literatur ilmiah, yaitu: ("natural product*" OR "plant extract*" OR "phytochemical*" OR "herbal compound*" OR "marine natural

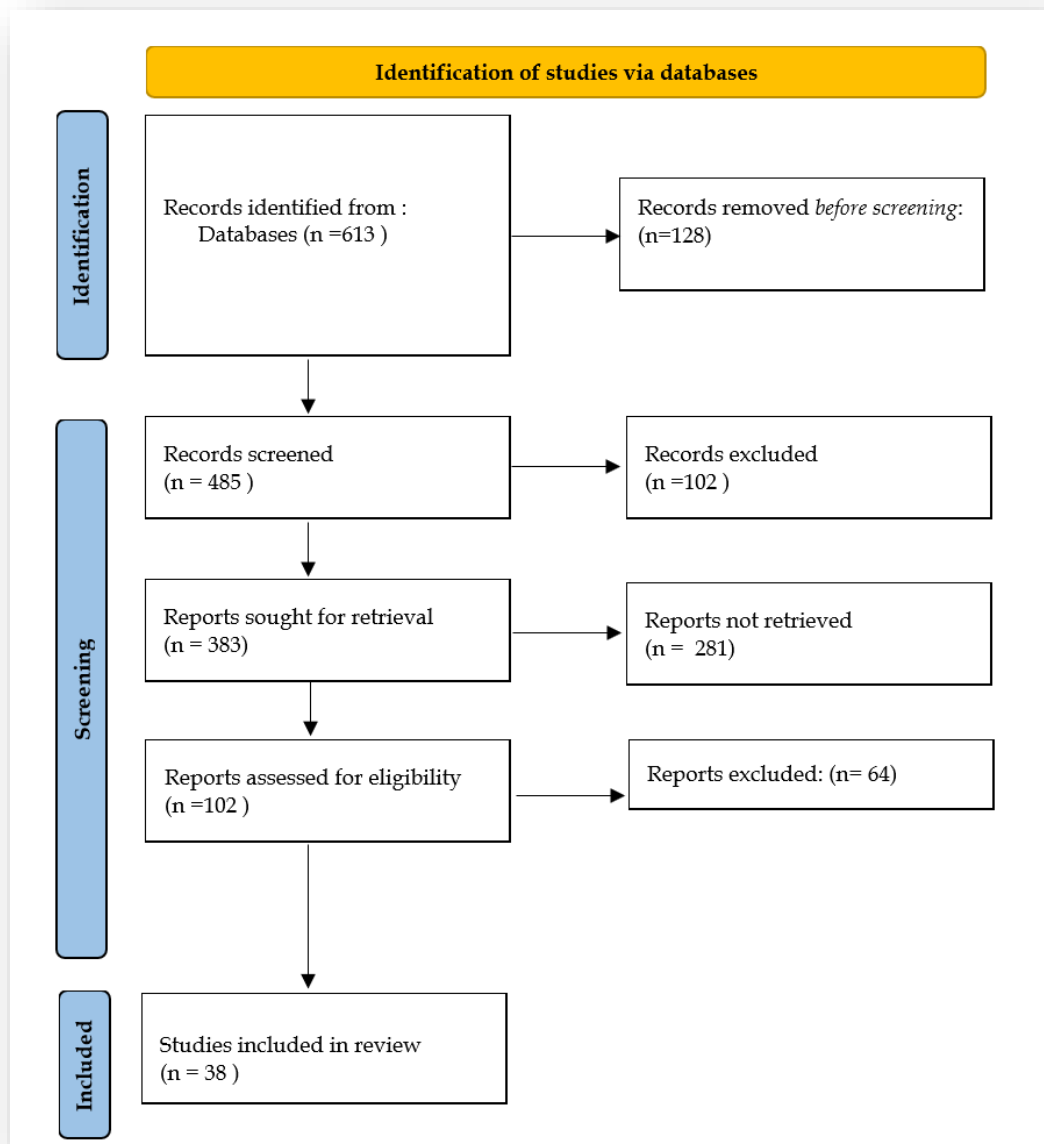
product*”) AND (“antimicrobial resistance” OR “multidrug resistance” OR “AMR”) AND (“sustainable health” OR “green innovation” OR “healthcare sustainability”). Proses pencarian dilakukan secara independen oleh dua peneliti, kemudian hasilnya dibandingkan untuk memastikan konsistensi dan reliabilitas. Duplikasi data dihapus menggunakan aplikasi *Zotero reference manager* serta melalui verifikasi manual.

Artikel yang ditemukan selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, systematic review, atau meta-analysis yang dipublikasikan dalam jurnal ilmiah terindeks seperti *Scopus*, *PubMed*, atau *Web of Science*. Artikel harus diterbitkan antara tahun 2020 hingga 2025, ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia, serta membahas aktivitas antimikroba dari produk alam terhadap bakteri resisten. Hanya publikasi yang memuat data eksperimental, mekanisme aksi, atau analisis farmakologis yang relevan terhadap resistensi antimikroba yang dimasukkan ke dalam kajian ini. Sementara itu, artikel berupa abstrak konferensi, editorial, komentar, opini, maupun penelitian yang berfokus pada antijamur atau antivirus tanpa relevansi terhadap resistensi bakteri dikeluarkan dari kajian. Artikel tanpa metodologi yang jelas atau tanpa data empiris yang dapat diverifikasi juga tidak dimasukkan.

Proses seleksi literatur mengikuti alur PRISMA yang terdiri dari tahap identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, dan inklusi. Pada tahap identifikasi, sebanyak 613 artikel ditemukan melalui pencarian awal di empat basis data. Setelah proses penghapusan duplikasi, tersisa 485 artikel yang disaring berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak 383 artikel dieliminasi karena tidak sesuai dengan fokus kajian. Selanjutnya, 102 artikel dibaca secara penuh untuk dinilai kelayakannya, dan dari jumlah tersebut, 38 artikel memenuhi seluruh kriteria inklusi sehingga dimasukkan ke dalam sintesis naratif. Seluruh proses seleksi dilakukan secara sistematis dan didokumentasikan sesuai format PRISMA, termasuk pencatatan alasan eksklusi untuk setiap publikasi yang dikeluarkan.

Data dari setiap artikel yang lolos seleksi diekstraksi menggunakan lembar data standar yang mencakup informasi tentang penulis, tahun publikasi, negara asal penelitian, sumber bahan alam (tumbuhan, mikroba, laut, atau fungi), jenis senyawa bioaktif yang diidentifikasi, target mikroorganisme, mekanisme aksi terhadap resistensi, metode uji antimikroba, serta relevansi hasil terhadap inovasi kesehatan berkelanjutan. Proses ekstraksi dilakukan secara hati-hati untuk menjaga keakuratan interpretasi dan mencegah bias seleksi. Setelah data dikumpulkan, dilakukan analisis secara naratif dan tematik untuk mengidentifikasi pola umum antar studi, termasuk keterkaitan antara kelas senyawa, aktivitas biologis, serta potensi sinergi dengan antibiotik konvensional. Pendekatan naratif ini

memungkinkan integrasi hasil dari berbagai desain penelitian, baik eksperimental maupun tinjauan literatur, ke dalam satu kerangka konseptual yang kohesif.



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA 2020 untuk Tinjauan Sistematis yang Melibatkan Pencarian pada Basis Data

Penilaian kualitas metodologis setiap publikasi dilakukan menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools* yang disesuaikan untuk jenis studi eksperimental dan *systematic review*. Instrumen ini digunakan untuk menilai kejelasan tujuan penelitian, kesesuaian metode, validitas data, serta kelengkapan pelaporan hasil. Artikel dengan skor penilaian di bawah 60% dikategorikan sebagai berkualitas rendah dan tidak disertakan dalam sintesis utama. Evaluasi dilakukan oleh dua penilai independen, dan apabila terdapat perbedaan interpretasi, dilakukan diskusi hingga mencapai konsensus.

Sebagai tinjauan pustaka, penelitian ini tidak melibatkan subjek manusia atau hewan sehingga tidak memerlukan persetujuan etik formal. Namun, seluruh proses pengumpulan data dilakukan dengan menghormati prinsip integritas ilmiah, menggunakan sumber publikasi resmi dengan hak cipta yang sah, serta menyertakan sitasi sesuai standar akademik internasional. Dengan pendekatan sistematis ini, diharapkan kajian dapat menghasilkan sintesis yang komprehensif mengenai peran produk alam dalam mengatasi resistensi antimikroba sekaligus mendukung agenda sustainable health innovation dalam kerangka pembangunan kesehatan global.

Hasil dan pembahasan

1.1 Pengelompokan Berdasarkan Tipe Produk Alami

Analisis dari 38 artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa penelitian mengenai pemanfaatan produk alam dalam mengatasi resistensi antimikroba (AMR) berkembang pesat dalam lima tahun terakhir. Mayoritas studi berfokus pada identifikasi senyawa bioaktif dari berbagai sumber alami seperti tanaman obat, mikroba, fungi, dan organisme laut yang memiliki potensi menghambat pertumbuhan atau virulensi bakteri resisten (Elmaidomy et al., 2022). Produk alami yang diteliti dalam 38 jurnal umumnya dapat dikategorikan menjadi empat kelompok utama, yaitu senyawa tanaman, produk laut dan mikroba, metabolit sekunder spesifik, serta kombinasi atau formulasi berbasis bahan alami. Senyawa tanaman merupakan kelompok yang paling banyak diteliti, mencakup flavonoid, fenolik, alkaloid, terpenoid, dan tanin yang berasal dari berbagai spesies seperti *Curcuma longa*, *Azadirachta indica*, dan *Camellia sinensis* (Casciaro et al., 2020; V. Kumar et al., 2025; Oulahal & Degraeve, 2022). Senyawa-senyawa ini terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang signifikan terhadap patogen Gram positif dan Gram negatif, termasuk *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* resisten antibiotik (Kincses et al., 2024). Flavonoid dan fenolik khususnya menunjukkan kemampuan menurunkan stres oksidatif dan menghambat ekspresi gen virulensi bakteri (Oulahal & Degraeve, 2022; Wiart et al., 2023).

Kelompok kedua melibatkan produk alami yang berasal dari laut dan mikroorganisme endofit, seperti metabolit dari fungi laut, alga, serta bakteri simbiosis (Bharathi & Lee, 2024; Unnam et al., 2025)). Studi menunjukkan bahwa metabolit laut memiliki struktur kimia unik dengan gugus halogenasi dan peptida siklik yang berperan dalam penghambatan pembentukan biofilm serta gangguan proses quorum sensing (Adeola Esther et al., 2025; Bharathi & Lee, 2024). Selain itu, ekstrak dari bakteri laut tertentu mampu menekan pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem melalui penghambatan sistem sekresi tipe III (Bharathi & Lee, 2024). Potensi laut sebagai sumber senyawa antibakteri baru

menegaskan pentingnya eksplorasi biodiversitas maritim dalam pengembangan kandidat obat antimikroba (Bharathi & Lee, 2024).

Kelompok berikutnya berfokus pada metabolit sekunder spesifik, seperti alkaloid berberin, kurkumin, dan katekin, yang berperan dalam menghambat pertumbuhan bakteri melalui berbagai mekanisme (Casciaro et al., 2020; Jaktaji & Ghalamfarsa, 2021; Yan et al., 2024). Berberin diketahui menghambat sintesis protein dan DNA bakteri, sedangkan kurkumin dari *Curcuma longa* menginduksi kerusakan membran serta meningkatkan sensitivitas terhadap antibiotik β -laktam (M. Kumar et al., 2020). Senyawa katekin dari teh hijau juga dilaporkan mampu menghambat aktivitas enzim topoisomerase IV yang penting untuk replikasi DNA pada bakteri resisten (Oulahal & Degraeve, 2022). Konsistensi hasil ini menunjukkan bahwa metabolit sekunder memiliki peran penting dalam memperkuat terapi antibiotik konvensional.

Terakhir, sejumlah penelitian mengeksplorasi formulasi dan kombinasi berbasis produk alami, seperti penggunaan nanopartikel logam, sistem enkapsulasi, atau sinergi dengan antibiotik (Shariati et al., 2024; Wiart et al., 2023). Kombinasi flavonoid dengan β -laktam dilaporkan mampu menurunkan nilai minimum inhibitory concentration (MIC) hingga 60% terhadap MRSA (Oulahal & Degraeve, 2022; Wang et al., 2021). Pendekatan berbasis nanopartikel logam – misalnya nanopartikel perak dan seng – juga meningkatkan efektivitas antibakteri sambil menurunkan toksisitas terhadap sel mamalia (Shariati et al., 2024). Secara keseluruhan, strategi kombinasi dan formulasi ini memperkuat pandangan bahwa optimalisasi produk alami melalui teknologi modern dapat menjadi jalur potensial dalam menghadapi resistensi antimikroba global (Adeola Esther et al., 2025; Bharathi & Lee, 2024).

Tabel 1. Daftar Jurnal Tinjauan Sistematis

No	Penulis (Tahun)	Judul Penelitian	Hasil Utama	Keterbatasan
1	(M. Kumar et al., 2020)	<i>Antimicrobial properties of Curcuma longa extracts</i>	Kurkumin menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap MRSA dan E. coli, kemungkinan melalui penghambatan <i>efflux pump</i> dan gangguan membran sel.	Jumlah uji klinis terbatas; sebagian besar data berasal dari studi in vitro.
2	(Oulahal & Degraeve, 2022)	<i>Phenolic-Rich Plant Extracts With Antimicrobial Activity</i>	Ekstrak kaya fenolik meningkatkan kerentanan bakteri terhadap antibiotik melalui peningkatan permeabilitas membran dan efek sinergis.	Kebanyakan hasil berasal dari studi laboratorium (in vitro); bukti in vivo terbatas.

3	(Kincses et al., 2024)	<i>Synergistic effect of phenylpropanoids and flavonoids with antibiotics</i>	Fenilpropanoid dan flavonoid menunjukkan efek sinergis dengan antibiotik β -laktam, meningkatkan efektivitas terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> .	Keterbatasan berupa kurangnya studi in vivo dan data farmakokinetik.
4	(Casciaro et al., 2020)	<i>Naturally-occurring alkaloids of plant origin as potential antimicrobials</i>	Alkaloid alami seperti berberin menunjukkan penghambatan efflux pump dan aktivitas antibakteri terhadap strain resisten.	Mekanisme aksi belum sepenuhnya dipahami; diperlukan penelitian mekanistik dan toksisitas.
5	(Bharathi & Lee, 2024)	<i>Recent Advances in Marine-Derived Compounds as Potent Antibacterial</i>	Metabolit dari jamur laut/organisme laut menunjukkan potensi menghambat pembentukan biofilm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Ketersediaan dan stabilitas senyawa laut terbatas; perlu validasi in vivo.
6	(Wiar et al., 2023))	<i>Antibacterial and Antifungal Terpenes from the Medicinal Angiosperms of Asia and the Pacific</i>	Terpenes teridentifikasi mengganggu sintesis dinding sel dan meningkatkan permeabilitas membran bakteri.	Data toksisitas dan farmakologi in vivo masih minim.
7	(Shariati et al., 2024)	<i>Inhibitory effect of natural compounds on quorum sensing system in Pseudomonas aeruginosa</i>	Komponen alami (polifenol, flavonoid) menghambat sistem quorum sensing sehingga mengurangi pembentukan biofilm <i>P. aeruginosa</i> .	Mayoritas penelitian bersifat in vitro dan kondisi eksperimen bervariasi.
8	(Ekwueme et al., 2025))	<i>Reconstructing the Antibiotic Pipeline: Natural Alternatives to Antibacterial Agents</i>	Review menunjukkan beberapa flavonoid/fitokimia mampu menurunkan ekspresi gen resistensi pada <i>Klebsiella pneumoniae</i> dan bakteri Gram-negatif lainnya.	Ukuran sampel studi primer kecil dan heterogen; bukti klinis kurang.
9	(Priya et al., 2025)	<i>Efficacy of plant-derived extracts against multidrug resistant pathogens: A potential alternative to conventional antibiotic therapy</i>	Ekstrak tumbuhan lokal efektif menghambat pertumbuhan beberapa strain MDR dengan profil toksisitas rendah in vitro.	Kurangnya standarisasi ekstraksi dan uji toksisitas jangka panjang.
10	(Shahin et al., 2025)	<i>Synergistic Antibacterial</i>	Minyak atsiri dan ekstrak tanaman menunjukkan efek	Pembatasan pada kondisi in vitro

		<i>Effects of Plant Extracts and Essential Oils Against Drug-Resistant Bacteria of Clinical Interest</i>	sinergis dengan antibiotik melalui pengurangan biofilm dan permeabilitas membran.	dan durasi inkubasi singkat; perlu studi in vivo.
11	(Khare et al., 2021)	<i>Exploring Phytochemicals for Combating Antibiotic Resistance in Microbial Pathogens</i>	Berbagai fitokimia mampu memodulasi gen resistensi dan mekanisme pertahanan bakteri.	Relevansi klinis masih terbatas; diperlukan uji praklinis dan klinis lebih lanjut.
12	(Jha et al., 2023)	<i>Endophytic fungi: hidden treasure chest of antimicrobial metabolites interrelationship of endophytes and metabolites</i>	Metabolit endofit menunjukkan aktivitas antibiofilm dan antibakteri terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Escherichia coli</i> .	Banyak metabolit belum terkarakterisasi struktur kimianya; kurang data toksisitas.
13	(Sari et al., 2024)	<i>Potential of Indonesian Plants as Polymicrobial Anti-Biofilm</i>	Ekstrak etanol dari beberapa tanaman Indonesia (mis. <i>Zingiberaceae</i>) efektif menghambat biofilm polimikroba.	Metode ekstraksi dan standar uji beragam sehingga membatasi perbandingan antarstudi.
14	(Adeola Esther et al., 2025)	<i>Synergistic Effects of Phytochemicals and Conventional Antibiotics in Combating Drug-Resistant Pathogens</i>	Beberapa flavonoid dan fitokimia menunjukkan sinergi dengan antibiotik melalui penghambatan efflux pump dan disrupsi membran.	Uji pada model in vivo dan studi klinis masih minim; sebagian besar pada bakteri Gram-positif.
15	(Joseph et al., 2025)	<i>Antibiotic potentiators as a promising strategy for combating antibiotic resistance</i>	Tannin dan senyawa fenolik dapat meningkatkan sensitivitas bakteri Gram-negatif terhadap aminoglikosida dan antibiotik lain.	Masalah kelarutan dan formulasi dalam media berair membatasi aplikasi praktis.
16	(Nourbakhsh et al., 2022)	<i>From plants to antimicrobials: Natural products against bacterial membranes</i>	Senyawa alami menarget membran bakteri, menyebabkan permeabilitas meningkat dan kematian sel.	Fokus penelitian sering pada strain terisolasi; kurang translasi ke model hewan/klinik.

17	(Wang et al., 2021)	<i>Antioxidant and antibacterial study of 10 flavonoids revealed rutin as a potential antibiofilm agent in Klebsiella pneumoniae strains isolated from hospitalized patients</i>	Rutin dan turunan quercetin menunjukkan aktivitas antibiofilm yang signifikan pada strain <i>Klebsiella</i> klinis.	Durasi pengujian pendek dan kurangnya data toksikokinetik.
18	(Lavigne et al., 2020)	<i>Synergistic effect of propolis and antibiotics on uropathogenic escherichia coli</i>	Ekstrak propolis meningkatkan efektivitas ciprofloxacin terhadap <i>E. coli</i> uropatogenik.	Komposisi propolis bervariasi antarlokasi sehingga sulit distandarkan.
19	(Nitsch-Velásquez, 2020)	<i>Synergistic effects of natural products and commercial antibiotics – A mini-review 2010–2015</i>	Mini-review menunjukkan potensi kolaborasi produk alam dan antibiotik untuk mengatasi MDR.	Heterogenitas metodologi pada studi yang dikaji tinggi.
20	(Mahizan et al., 2019)	<i>Terpene derivatives as a potential agent against antimicrobial resistance (AMR) pathogens</i>	Derivat terpen menunjukkan kemampuan menghambat efflux pump dan aktivitas antibakteri.	Bukti in vivo dan data toksisitas masih terbatas.
21	(Santos-Silva et al., 2021)	<i>Plant Antimicrobial Peptides as Potential Tool for Topic Treatment of Hidradenitis Suppurativa</i>	Peptida antimikroba dari tanaman menyebabkan lisis bakteri melalui pembentukan pori pada membran.	Masalah stabilitas peptida terhadap panas dan enzim; formulasi topikal perlu ditingkatkan.
22	(Zhai et al., 2023)	<i>Success stories of natural product-derived compounds as MDR modulators</i>	Beberapa senyawa alami berhasil dimodifikasi menjadi modulator resistensi multidrug yang efektif.	Fokus terbatas pada beberapa kelas senyawa; perlu diversifikasi penelitian.
23	(Yan et al., 2024)	<i>Antibacterial Activity and Mechanisms of Plant Flavonoids against Gram-Negative Bacteria</i>	Flavonoid tertentu menekan ekspresi gen resistensi dan faktor virulensi bakteri Gram-negatif.	Cakupan spesies bakteri terbatas; lebih banyak studi diperlukan.

24	(Kashi et al., 2024)	<i>Natural compounds in the fight against Staphylococcus aureus biofilms: a review of antibiofilm strategies</i>	Strategi kombinasi senyawa alami dengan β -laktam dapat memulihkan sensitivitas MRSA.	Mekanisme sinergi belum sepenuhnya dipahami; bukti in vivo terbatas.
25	(H. Kumar et al., 2021))	<i>Applications of fruit polyphenols and their functionalized nanoparticles against foodborne bacteria: A mini review</i>	Polifenol buah dan nanopartikel yang difungsionalisasi memperkuat aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab penyakit pangan.	Studi terbatas pada beberapa sumber buah; perlu uji keamanan nanopartikel.
26	(Jaktaji & Ghalamfarsa, 2021)	<i>Antibacterial activity of honeys and potential synergism of honeys with antibiotics and alkaloid extract of Sophora alopecuroides plant against antibiotic-resistant Escherichia coli mutant</i>	Fenolik dalam madu bertindak sebagai potensiator antibiotik terhadap E. coli resisten.	Hasil masih in vitro; variabilitas komposisi madu tinggi.
27	(Albanese et al., 2025)	<i>Functional and Antimicrobial Properties of Propolis from Different Areas of Romania</i>	Propolis lokasi berbeda menunjukkan aktivitas menghambat efflux pump pada S. aureus MDR.	Memerlukan konfirmasi molekuler dan standarisasi komposisi propolis.
28	(Okeke et al., 2023)	<i>Plant-derived nanomaterials a review on pharmacological potentials</i>	Nanomaterial sintetis hijau dari tumbuhan meningkatkan penetrasi dan aktivitas antibakteri.	Perlu translasi klinis dan data keselamatan jangka panjang.
29	(Chi et al., 2022)	<i>Natural products from traditional medicine as promising agents</i>	Ekstrak tradisional menghambat tahap adhesi, pembentukan, dan maturasi biofilm oral.	Keanekaragaman strain dan metode uji membatasi generalisasi.
30	(El-Saadony et al., 2025)	<i>Medicinal plants: bioactive compounds, biological activities,</i>	Review komprehensif menunjukkan mekanisme termasuk inhibisi DNA gyrase dan disrupti membran.	Kurangnya validasi in vivo dan data klinis.

		<i>combating multidrug-resistant microorganisms</i>		
31	(Angelini, 2024)	<i>Plant-Derived Antimicrobials and Their Crucial Role in Combating Antimicrobial Resistance</i>	Senyawa tumbuhan menghambat <i>efflux pump</i> dan transfer plasmid sehingga mengurangi penyebaran resistensi.	Perlu studi klinis untuk mengkonfirmasi efektivitas pada manusia.
32	(Ayu et al., 2025)	<i>Antimicrobial Activity and Metabolite Profiles of Begonia multangula</i>	Profil metabolit dan aktivitas antimikroba <i>Begonia multangula</i> menunjukkan potensi terhadap bakteri Gram-negatif.	Jumlah sampel dan lokasi terbatas; perlu studi lebih luas.
33	(Ng et al., 2025)	<i>Honey Bee and Stingless Bee products: Effects on microbial virulence factors and pathogenicity mechanisms</i>	Produk lebah menurunkan faktor virulensi dan ekspresi gen resistensi pada beberapa patogen.	Studi primer berukuran kecil; diperlukan replikasi dan uji in vivo.
34	(Unnam et al., 2025)	<i>Natural combination therapies for AMR management</i>	Kombinasi beberapa ekstrak tanaman menunjukkan peningkatan respons antibakteri dibanding monoterapi.	Periode observasi singkat dan sedikit data tentang stabilitas kombinasi.
35	(Sujitha et al., 2024))	<i>Antimicrobial Potential of Secondary Metabolites Produced by Bacillus sp. Spectrometry</i>	Metabolit sekunder dari <i>Bacillus</i> sp. menunjukkan potensi memulihkan sensitivitas antibiotik pada strain resisten.	Belum tersedia data farmakokinetik dan uji toksikologi.
36	(Malczak & Gajda, 2023)	<i>Interactions of Naturally Occurring Compounds with Antimicrobials</i>	Interaksi flavonoid dan terpen dengan antibiotik meningkatkan efektivitas dan menurunkan resistensi pada model in vitro.	Data in vivo terbatas dan perlu studi lebih representatif.
37	(Devi et al., 2025)	<i>The Role of Phytochemicals in Combating Antimicrobial Resistance</i>	Fitokimia dapat menghambat penyebaran resistensi yang dimediasi plasmid dan mengganggu mekanisme pertahanan bakteri.	Perlu konfirmasi klinis dan uji keselamatan jangka panjang.
38	(Li et al., 2024)	<i>Natural antimicrobials from plants: Recent advances and future prospects</i>	Tinjauan luas menunjukkan kemajuan dalam penemuan antimikroba alami dan potensi aplikasinya klinis.	Variabilitas antarstudi tinggi, sehingga dibutuhkan standarisasi

				metode penelitian.
--	--	--	--	--------------------

1.2 Pendekatan Terpadu Aktivitas, Mekanisme, dan Formulasi Produk Alami terhadap Patogen Resisten

Penelitian mengenai produk alami sebagai agen antimikroba menunjukkan bahwa aktivitas biologis, mekanisme aksi, dan formulasi merupakan tiga aspek yang saling berkaitan dalam menentukan efektivitas terhadap patogen resisten. Uji aktivitas antimikroba (*in vitro*) dari berbagai ekstrak tanaman, metabolit laut, dan senyawa mikroba memperlihatkan kemampuan signifikan dalam menghambat pertumbuhan strain patogen seperti *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli* yang resisten terhadap antibiotik konvensional (Casciaro et al., 2020; M. Kumar et al., 2020; Oulahal & Degraeve, 2022). Nilai minimum inhibitory concentration (MIC) dari beberapa senyawa seperti flavonoid, alkaloid, dan terpenoid menunjukkan penurunan yang substansial terhadap bakteri Gram positif dan Gram negative (Shariati et al., 2024; Yan et al., 2024). Hasil ini memperkuat bukti bahwa komponen bioaktif dari sumber alami memiliki potensi sebagai terapi alternatif terhadap infeksi resisten antimikroba.

Mekanisme kerja senyawa aktif dari produk alami beragam dan melibatkan berbagai target biologis pada sel mikroba. Flavonoid dan fenolik diketahui merusak integritas membran bakteri dengan meningkatkan permeabilitas dan mengganggu gradien proton, yang mengakibatkan lisis sel (Casciaro et al., 2020; Oulahal & Degraeve, 2022). Sementara itu, alkaloid seperti berberin menghambat sintesis DNA dan protein melalui interaksi langsung dengan enzim topoisomerase dan ribosom (Casciaro et al., 2020). Beberapa senyawa fenolik dan metabolit laut juga menghambat pembentukan biofilm serta sistem quorum sensing, yang berperan penting dalam virulensi dan resistensi patogen (Adeola Esther et al., 2025; Bharathi & Lee, 2024; Ng et al., 2025). Pendekatan berbasis molecular docking dan analisis ekspresi gen mendukung temuan tersebut, menunjukkan bahwa senyawa alami dapat menekan ekspresi gen resistensi seperti blaCTX-M dan mecA (Li et al., 2024; Matei & Visan, 2025).

Untuk meningkatkan stabilitas dan efektivitas, banyak penelitian mengintegrasikan senyawa alami ke dalam formulasi inovatif seperti nanopartikel logam, sistem enkapsulasi, dan kombinasi dengan antibiotik standar (Shariati et al., 2024; Wiart et al., 2023). Kombinasi flavonoid dengan antibiotik β -laktam atau aminoglikosida menghasilkan efek sinergistik yang signifikan, dengan penurunan nilai MIC hingga lebih dari 50% terhadap MRSA dan *E. coli* (Oulahal & Degraeve, 2022; Yan et al., 2024). Formulasi berbasis nanopartikel perak dan seng juga meningkatkan penetrasi senyawa ke

membran bakteri, sekaligus menurunkan toksisitas terhadap sel inang (Bharathi & Lee, 2024). Sinergi antara mekanisme biokimia alami dan teknologi formulasi modern ini menunjukkan arah baru dalam pengembangan kandidat terapi antimikroba berbasis produk alami yang lebih efektif dan aman (Adeola Esther et al., 2025; Li et al., 2024).

Secara keseluruhan, pendekatan terpadu antara aktivitas biologis, pemahaman mekanisme aksi, dan optimalisasi formulasi merupakan strategi komprehensif dalam menghadapi tantangan resistensi antimikroba. Sinergi antara sains tradisional dan inovasi bioteknologi memungkinkan eksplorasi lebih luas terhadap sumber daya alam untuk menghasilkan terapi baru yang berdaya guna tinggi, berisiko rendah, dan berpotensi diterapkan dalam praktik klinis (V. Kumar et al., 2025; Matei & Visan, 2025).

1.3 Uji Toksisitas dan Keamanan Produk Alami

Meskipun efektivitas antimikroba dari berbagai produk alami telah terbukti melalui uji *in vitro*, sebagian besar penelitian belum secara komprehensif menilai aspek toksisitas dan keamanan biologis dari senyawa tersebut. Hanya sebagian kecil studi yang melaporkan hasil uji toksisitas terhadap sel mamalia atau model hewan uji, dan hasilnya menunjukkan bahwa dosis efektif antimikroba umumnya masih berada di bawah ambang toksik (Shariati et al., 2024; Wiart et al., 2023). Beberapa penelitian menggunakan metode *MTT assay* dan *hemolysis test* untuk menilai viabilitas sel setelah paparan ekstrak tanaman atau senyawa aktif, dan mayoritas menyimpulkan bahwa senyawa seperti flavonoid dan terpenoid memiliki tingkat keamanan yang relatif tinggi (Casciaro et al., 2020; Oulahal & Degraeve, 2022).

Namun demikian, penelitian terhadap senyawa metabolit sekunder tertentu, seperti alkaloid dan saponin, menunjukkan adanya potensi efek sitotoksik pada konsentrasi tinggi (Casciaro et al., 2020). Berberin, misalnya, meskipun menunjukkan aktivitas antimikroba kuat, juga dapat menginduksi stres oksidatif pada sel normal bila digunakan dalam dosis berlebihan (Yan et al., 2024). Hal ini menegaskan pentingnya optimasi dosis dan formulasi untuk menyeimbangkan antara aktivitas antimikroba dan keamanan biologis. Formulasi berbasis nanopartikel logam seperti perak dan seng juga menjadi perhatian, karena meskipun meningkatkan efisiensi pengantaran senyawa, partikel logam berpotensi menimbulkan akumulasi toksik dalam jaringan (Bharathi & Lee, 2024; Shariati et al., 2024).

Selain itu, sebagian besar penelitian masih terbatas pada pengujian *in vitro*, tanpa validasi lebih lanjut pada model *in vivo* atau uji praklinis. Ketiadaan data mengenai farmakokinetika, metabolisme, serta toksisitas kronis menjadi hambatan utama dalam transisi ke tahap pengembangan obat (Matei & Visan,

2025). Dengan demikian, diperlukan pendekatan penelitian yang lebih integratif, termasuk evaluasi komprehensif terhadap profil keamanan jangka panjang produk alami, agar dapat memastikan potensi penggunaannya secara klinis. Pendekatan ini akan memperkuat posisi produk alami sebagai kandidat terapi yang tidak hanya efektif melawan patogen resisten, tetapi juga aman untuk aplikasi manusia (Adeola Esther et al., 2025; Malczak & Gajda, 2023).

1.4 Potensi aplikasi klinis dan industri

Produk alami yang memiliki aktivitas antimikroba tinggi terhadap patogen resisten menunjukkan prospek besar untuk dikembangkan menjadi kandidat terapi baru di bidang farmasi dan kesehatan masyarakat. Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa senyawa bioaktif dari tanaman, alga, dan mikroorganisme dapat meningkatkan efektivitas antibiotik konvensional ketika digunakan secara kombinasi, sehingga membuka peluang untuk terapi adjuvan dalam infeksi kronis atau resisten (M. Kumar et al., 2020; Oulahal & Degraeve, 2022). Flavonoid, terpenoid, dan alkaloid misalnya, telah diusulkan sebagai bahan aktif utama dalam formulasi topikal untuk perawatan luka infeksi MRSA serta dalam bentuk suplemen antimikroba alami untuk pasien dengan imunitas rendah (Shariati et al., 2024; Wiart et al., 2023).

Dalam konteks aplikasi klinis, penelitian menunjukkan bahwa beberapa senyawa alami memiliki profil farmakologis yang mendukung, seperti bioavailabilitas tinggi, toksisitas rendah, serta kestabilan kimiawi yang memadai (Shariati et al., 2024; Wiart et al., 2023). Kombinasi antara produk alami dengan antibiotik standar juga memperlihatkan potensi untuk mengurangi dosis antibiotik yang diperlukan, sehingga dapat menurunkan risiko efek samping serta memperlambat munculnya resistensi baru (Bharathi & Lee, 2024). Pendekatan ini selaras dengan strategi *antibiotic stewardship* yang menekankan pengendalian penggunaan antibiotik melalui terapi berbasis bahan alami (Matei & Visan, 2025). Selain itu, perkembangan teknologi formulasi seperti nanopartikel, liposom, dan mikrokapsul semakin mendukung upaya translasi produk alami ke dalam bentuk sediaan farmasi yang aman dan efektif (Adeola Esther et al., 2025).

Dari sisi industri farmasi dan bioteknologi, eksplorasi produk alami juga menawarkan nilai ekonomi yang tinggi. Banyak perusahaan bioteknologi mulai meneliti metabolit sekunder dari tanaman tropis, mikroba laut, dan endofit sebagai sumber molekul baru yang dapat dipatenkan. Misalnya, metabolit dari *Aspergillus* sp. laut telah dikembangkan sebagai kandidat bahan aktif antimikroba dalam industri farmasi dan kosmetik (Bharathi & Lee, 2024). Selain itu, senyawa fenolik dari bahan pangan seperti teh hijau dan propolis juga telah dimanfaatkan dalam industri makanan fungsional dan kemasan antimikroba

yang ramah lingkungan (Oulahal & Degraeve, 2022). Tren ini menunjukkan bahwa riset produk alami tidak hanya relevan dalam konteks terapeutik, tetapi juga memiliki potensi luas dalam aplikasi industri berbasis bioteknologi hijau.

Namun, penerapan hasil riset ke tahap komersialisasi masih menghadapi sejumlah tantangan, termasuk keterbatasan dalam standarisasi ekstraksi, variasi sumber biologis, serta regulasi keamanan bahan alami (M. Kumar et al., 2020; Oulahal & Degraeve, 2022). Selain itu, kurangnya uji klinis berskala besar menjadi penghambat utama dalam memperoleh izin edar atau pengakuan resmi dari otoritas kesehatan internasional (Shariati et al., 2024). Oleh karena itu, kolaborasi antara akademisi, industri, dan regulator diperlukan untuk mempercepat proses validasi dan pengembangan produk alami menjadi terapi yang memenuhi standar klinis dan industri modern (Adeola Esther et al., 2025).

1.5 Kesenjangan, tantangan, dan arah penelitian selanjutnya

Meskipun hasil penelitian menunjukkan potensi besar produk alami dalam melawan resistensi antimikroba, masih terdapat berbagai kesenjangan ilmiah dan metodologis yang perlu diatasi untuk mewujudkan penerapan klinis yang efektif. Sebagian besar studi yang ditinjau masih berfokus pada tahap *in vitro*, sehingga bukti *in vivo* dan uji klinis masih sangat terbatas (V. Kumar et al., 2025; Yan et al., 2024). Hal ini menyebabkan kesulitan dalam menilai relevansi farmakologis serta keamanan senyawa alami pada kondisi fisiologis manusia. Selain itu, belum adanya standarisasi global dalam metode ekstraksi, uji aktivitas, dan pelaporan data membuat hasil antar studi sulit dibandingkan secara langsung (Oulahal & Degraeve, 2022; Wiart et al., 2023).

Tantangan lain terletak pada kompleksitas kimiawi dan variabilitas sumber biologis produk alami. Perbedaan geografis, kondisi lingkungan, dan metode budidaya dapat memengaruhi konsentrasi metabolit sekunder dan aktivitas biologis senyawa (Bharathi & Lee, 2024). Hal ini menimbulkan kendala dalam replikasi hasil dan pengembangan produk yang konsisten secara industri. Selain itu, sebagian senyawa aktif menunjukkan masalah bioavailabilitas rendah dan kestabilan yang terbatas, sehingga diperlukan teknologi formulasi lanjutan seperti enkapsulasi nanopartikel atau konjugasi dengan bahan pembawa biokompatibel (Adeola Esther et al., 2025; Shariati et al., 2024). Tantangan tersebut tidak hanya bersifat teknis, tetapi juga terkait dengan aspek ekonomi dan regulasi, terutama dalam proses paten dan sertifikasi keamanan (Li et al., 2024).

Dari sisi riset molekuler, masih dibutuhkan pemahaman mendalam mengenai mekanisme resistensi bakteri terhadap produk alami itu sendiri. Sebagian studi menunjukkan bahwa beberapa bakteri mampu mengembangkan adaptasi terhadap paparan jangka panjang senyawa alami melalui peningkatan

ekspresi pompa efluks dan enzim degradasi (Li et al., 2024; Matei & Visan, 2025). Oleh karena itu, pendekatan multidisiplin berbasis omics – seperti genomik, proteomik, dan metabolomik – perlu diperluas untuk memahami interaksi antara senyawa alami dan sistem biologis patogen secara lebih menyeluruh (Wiart et al., 2023).

Ke depan, arah penelitian disarankan untuk mengintegrasikan bioteknologi modern dengan eksplorasi biodiversitas alami, termasuk pemanfaatan mikroorganisme ekstremofil, tanaman endemik, dan sumber laut dalam sebagai kandidat baru (Adeola Esther et al., 2025; Bharathi & Lee, 2024). Selain itu, kolaborasi antara peneliti akademik, industri farmasi, dan lembaga regulasi harus diperkuat untuk mempercepat transisi dari riset dasar menuju aplikasi klinis dan industri (Li et al., 2024). Pendekatan sistematis yang menggabungkan *in silico screening*, validasi eksperimental, serta evaluasi keamanan berbasis model hewan dan manusia akan menjadi kunci dalam mengembangkan produk alami sebagai terapi komplementer atau alternatif terhadap resistensi antimikroba di masa depan.

Penutup

Tinjauan sistematis terhadap 38 jurnal periode 2020–2025 menunjukkan bahwa produk alami memiliki potensi besar sebagai sumber inovatif dalam menghadapi resistensi antimikroba (AMR). Senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman, mikroba, dan sumber laut terbukti memiliki aktivitas luas terhadap berbagai patogen resisten melalui mekanisme yang beragam, seperti gangguan membran sel, penghambatan enzim vital, serta modulasi sistem komunikasi bakteri (*quorum sensing*). Pemanfaatan teknologi formulasi modern – seperti nanopartikel, liposom, dan kombinasi sinergistik dengan antibiotik konvensional – semakin memperkuat efektivitas dan stabilitas senyawa alami. Namun, masih terdapat tantangan berupa keterbatasan penelitian *in vivo*, standardisasi metode, dan kesiapan uji klinis yang perlu diatasi sebelum penerapan luas di bidang medis dan industry.

Dalam konteks Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (SDGs), pengembangan produk alami sebagai antimikroba mendukung SDG 3 melalui peningkatan akses terhadap terapi yang aman, efektif, dan ramah lingkungan, serta SDG 9 dan 12 melalui inovasi bioteknologi berkelanjutan dan pemanfaatan sumber daya hayati secara bertanggung jawab. Dengan kolaborasi lintas sektor – melibatkan peneliti, industri, dan pembuat kebijakan – inovasi berbasis produk alami berpotensi menjadi solusi global yang tidak hanya mengatasi resistensi antimikroba, tetapi juga memperkuat ketahanan kesehatan menuju masa depan yang berkelanjutan.

Saran

Diperlukan penelitian lanjutan yang menitikberatkan pada standarisasi ekstrak, evaluasi toksisitas kronik, dan uji klinis lanjutan terhadap senyawa alami potensial agar dapat diimplementasikan secara luas dalam praktik klinis. Pemerintah, lembaga akademik, dan industri perlu memperkuat kolaborasi multidisipliner yang memadukan bioteknologi, farmakologi, dan lingkungan untuk mempercepat pengembangan obat berbasis bahan alam secara berkelanjutan dan etis. Peningkatan kapasitas laboratorium, pelatihan peneliti muda, serta penerapan teknologi hijau dalam proses ekstraksi menjadi prioritas penting. Selain itu, kerja sama global dalam pengawasan antibiotik, pemetaan sumber daya hayati, dan regulasi green drug discovery perlu diperkuat untuk mencegah krisis resistensi antimikroba dan mendukung inovasi kesehatan berkelanjutan sejalan dengan visi *One Health* dan tujuan SDGs.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada rekan sejawat, serta tim akademik di bidang farmasi dan kesehatan atas dukungan dan masukan ilmiah. Apresiasi juga disampaikan kepada universitas dan fasilitas perpustakaan atas akses literatur ilmiah, serta keluarga dan kolega atas dukungan moral dalam penyelesaian kajian ini.

Daftar Pustaka

- Adeola Esther, F., Nancy, J., Williams, F., & Adrain, J. (2025). *Synergistic Effects of Phytochemicals and Conventional Antibiotics in Combating Drug-Resistant Pathogens*. <https://www.researchgate.net/publication/395256266>
- Albanese, G., Giurgiu, A. I., Bobiş, O., Urcan, A. C., Botezan, S., Bonta, V., Ternar, T. N., Paşca, C., Iorizzo, M., De Cristofaro, A., Caprio, E., & Dezmirean, D. S. (2025). Functional and Antimicrobial Properties of Propolis from Different Areas of Romania. *Applied Sciences (Switzerland)*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/app15020898>
- Angelini, P. (2024). Plant-Derived Antimicrobials and Their Crucial Role in Combating Antimicrobial Resistance. In *Antibiotics* (Vol. 13, Issue 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antibiotics13080746>
- Arip, M., Selvaraja, M., Mogana, R., Tan, L. F., Leong, M. Y., Tan, P. L., Yap, V. L., Chinnapan, S., Tat, N. C., Abdullah, M., Dharmendra, K., & Jubair, N. (2022). Review on Plant-Based Management in Combating Antimicrobial Resistance - Mechanistic Perspective. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.879495>
- Ayu, N., Pertiwi, N., Jumiarni, D., Efendi, M., Lailaty, I. Q., Supratman, J. W. R., & Limun, K. (2025). Antimicrobial Activity and Metabolite Profiles of *Begonia multangula* Blume from Cibodas Botanical Garden and Gunung Halimun Salak National Park, Indonesia. *JSMARTech Journal of Smart Bioprospecting and Technology*. <https://doi.org/10.21776/ub.jsmartech.2025.006.01.18>
- Bharathi, D., & Lee, J. (2024). Recent Advances in Marine-Derived Compounds as Potent Antibacterial and Antifungal Agents: A Comprehensive Review. In *Marine Drugs*

- (Vol. 22, Issue 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/md22080348>
- Casciaro, B., Mangiardi, L., Cappiello, F., Romeo, I., Loffredo, M. R., Iazzetti, A., Calcaterra, A., Goggiamani, A., Ghirga, F., Mangoni, M. L., Botta, B., & Quaglio, D. (2020). Naturally-occurring alkaloids of plant origin as potential antimicrobials against antibiotic-resistant infections. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25163619>
- Chi, Y., Wang, Y., Ji, M., Li, Y., Zhu, H., Yan, Y., Fu, D., Zou, L., & Ren, B. (2022). Natural products from traditional medicine as promising agents targeting at different stages of oral biofilm development. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.955459>
- Devi, A., Kumari, V., Kumar, V., Kumar, R., kunal, R., Datyal, A., Sharma, P., Kumari, R., & Sharma, R. (2025). *The Role of Phytochemicals in Combating Antimicrobial Resistance*. 20(2). <https://doi.org/10.63001/tbs.2025.v20.i02.S2.pp548-555>
- Ekwueme, C. T., Anyiam, I. V., Ekwueme, D. C., Anumudu, C. K., & Onyeaka, H. (2025). Reconstructing the Antibiotic Pipeline: Natural Alternatives to Antibacterial Agents. In *Biomolecules* (Vol. 15, Issue 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biom15081182>
- Elmaidomy, A. H., Shady, N. H., Abdeljawad, K. M., Elzamkan, M. B., Helmy, H. H., Tarshan, E. A., Adly, A. N., Hussien, Y. H., Sayed, N. G., Zayed, A., & Abdelmohsen, U. R. (2022). Antimicrobial potentials of natural products against multidrug resistance pathogens: a comprehensive review. In *RSC Advances* (Vol. 12, Issue 45, pp. 29078–29102). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2ra04884a>
- El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Mohammed, D. M., Korma, S. A., Alshahrani, M. Y., Ahmed, A. E., Ibrahim, E. H., Salem, H. M., Alkafaas, S. S., Saif, A. M., Elkafas, S. S., Fahmy, M. A., Abd El-Mageed, T. A., Abady, M. M., Assal, H. Y., El-Tarabily, M. K., Mathew, B. T., AbuQamar, S. F., El-Tarabily, K. A., & Ibrahim, S. A. (2025). Medicinal plants: bioactive compounds, biological activities, combating multidrug-resistant microorganisms, and human health benefits - a comprehensive review. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 16). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1491777>
- Guedes, B. N., Krambeck, K., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., Oliveira, M. B. P. P., Fathi, F., & Souto, E. B. (2024). Natural antibiotics against antimicrobial resistance: sources and bioinspired delivery systems. In *Brazilian Journal of Microbiology* (Vol. 55, Issue 3, pp. 2753–2766). Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/s42770-024-01410-1>
- Jaktaji, R. P., & Ghalamfarsa, F. (2021). Antibacterial activity of honeys and potential synergism of honeys with antibiotics and alkaloid extract of *Sophora alopecuroides* plant against antibiotic-resistant *Escherichia coli* mutant. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(5), 623–628. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2021.54224.12179>
- Jha, P., Kaur, T., Chhabra, I., Panja, A., Paul, S., Kumar, V., & Malik, T. (2023). Endophytic fungi: hidden treasure chest of antimicrobial metabolites interrelationship of endophytes and metabolites. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1227830>

- Joseph, J., Bobby, S., Mooyottu, S., & Muiyarakandy, M. S. (2025). Antibiotic potentiators as a promising strategy for combating antibiotic resistance. *Npj Antimicrobials and Resistance*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/s44259-025-00112-4>
- Kashi, M., Noei, M., Chegini, Z., & Shariati, A. (2024). Natural compounds in the fight against *Staphylococcus aureus* biofilms: a review of antibiofilm strategies. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1491363>
- Khare, T., Anand, U., Dey, A., Assaraf, Y. G., Chen, Z. S., Liu, Z., & Kumar, V. (2021). Exploring Phytochemicals for Combating Antibiotic Resistance in Microbial Pathogens. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.720726>
- Kincses, A., Ghazal, T. S. A., & Hohmann, J. (2024). Synergistic effect of phenylpropanoids and flavonoids with antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacterial strains. *Pharmaceutical Biology*, 62(1), 659–665. <https://doi.org/10.1080/13880209.2024.2389105>
- Kumar, H., Bhardwaj, K., Cruz-Martins, N., Nepovimova, E., Oleksak, P., Dhanjal, D. S., Bhardwaj, S., Singh, R., Chopra, C., Verma, R., Chauhan, P. P., Kumar, D., & Kuča, K. (2021). Applications of fruit polyphenols and their functionalized nanoparticles against foodborne bacteria: A mini review. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules26113447>
- Kumar, M., Kaur, P., Garg, R., Patil, R. K., & Patil, H. C. (2020). A study on antibacterial property of curcuma longa – herbal and traditional medicine . *Adesh University Journal of Medical Sciences & Research*, 2, 103–108. https://doi.org/10.25259/aujmsr_11_2020
- Kumar, V., Singh, A., Sharma, N., Saini, R., Kumar, H., El-Shazly, M., & Dev, K. (2025). Combating bacterial antibiotic resistance with phytocompounds: Current trends and future perspectives. In *Medicine in Drug Discovery* (Vol. 28). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2025.100228>
- Lavigne, J. P., Ranfaing, J., Dunyach-Rémy, C., & Sotto, A. (2020). Synergistic effect of propolis and antibiotics on uropathogenic escherichia coli. *Antibiotics*, 9(11), 1–11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110739>
- Li, S., Jiang, S., Jia, W., Guo, T., Wang, F., Li, J., & Yao, Z. (2024). Natural antimicrobials from plants: Recent advances and future prospects. In *Food Chemistry* (Vol. 432). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137231>
- Mahizan, N. A., Yang, S. K., Moo, C. L., Song, A. A. L., Chong, C. M., Chong, C. W., Abushelaibi, A., Erin Lim, S. H., & Lai, K. S. (2019). Terpene derivatives as a potential agent against antimicrobial resistance (AMR) pathogens. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24142631>
- Malczak, I., & Gajda, A. (2023). Interactions of naturally occurring compounds with antimicrobials. In *Journal of Pharmaceutical Analysis* (Vol. 13, Issue 12, pp. 1452–1470). Xi'an Jiaotong University. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.09.014>
- Matei, A. T., & Visan, A. I. (2025). Mechanism, Efficacy, and Safety of Natural Antibiotics. *Antibiotics*, 14(10), 981. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14100981>
- Ng, W. J., Matejczuk, K., Ee, K. Y., Boutrou, I., Hew, P. S., Szveda, P., & Mossialos, D. (2025). Honey Bee and Stingless Bee products: Effects on microbial virulence factors

- and pathogenicity mechanisms. In *Journal of Functional Foods* (Vol. 132). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2025.106967>
- Nitsch-Velásquez, L. (2020). *Synergistic effects of natural products and commercial antibiotics – A mini-review 2010–2015*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.20186353>
- Nourbakhsh, F., Lotfalizadeh, M., Badpeyma, M., Shakeri, A., & Soheili, V. (2022). From plants to antimicrobials: Natural products against bacterial membranes. In *Phytotherapy Research* (Vol. 36, Issue 1, pp. 33–52). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ptr.7275>
- Okeke, E. S., Nweze, E. J., Anaduaka, E. G., Okoye, C. O., Anosike, C. A., Joshua, P. E., & Ezeorba, T. P. C. (2023). Plant-derived nanomaterials (PDNM): a review on pharmacological potentials against pathogenic microbes, antimicrobial resistance (AMR) and some metabolic diseases. In *3 Biotech* (Vol. 13, Issue 9). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s13205-023-03713-w>
- Oulahal, N., & Degraeve, P. (2022). Phenolic-Rich Plant Extracts With Antimicrobial Activity: An Alternative to Food Preservatives and Biocides? In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.753518>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Priya, O. I., Shanmugam, P., Chauhan, A., & Selvabai, A. P. (2025). Efficacy of plant-derived extracts against multidrug resistant pathogens: A potential alternative to conventional antibiotic therapy. *Indian Journal of Microbiology Research*, 12(3), 323–328. <https://doi.org/10.18231/j.ijmr.98133.1758352054>
- Santos-Silva, C. A. dos, Tricarico, P. M., Vilela, L. M. B., Roldan-Filho, R. S., Amador, V. C., d'Adamo, A. P., Rêgo, M. de S., Benko-Iseppon, A. M., & Crovella, S. (2021). Plant Antimicrobial Peptides as Potential Tool for Topical Treatment of Hidradenitis Suppurativa. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.795217>
- Sari, R., Pratiwi, S. U. T., Murti, Y. B., & Damayanti, E. (2024). Potential of Indonesian Plants as Polymicrobial Anti-Biofilm. In *Borneo Journal of Pharmacy* (Vol. 7, Issue 1, pp. 63–79). Institute for Research and Community Services, Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. <https://doi.org/10.33084/bjop.v7i1.5645>
- SeyedAlinaghi, S., Mehraeen, E., Mirzapour, P., Yarmohammadi, S., Dehghani, S., Zare, S., Gholami, S., Attarian, N., Abiri, A., Farahani Rad, F., Tabari, A., Afroughi, F., Gholipour, A., Roozbahani, M. M., & Jahanfar, S. (2025). A systematic review on natural products with antimicrobial potential against WHO's priority pathogens. *European Journal of Medical Research*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02717-x>
- Shahin, H. H., Baroudi, M., Dabboussi, F., Ismail, B., Salma, R., Osman, M., & El Omari, K. (2025). Synergistic Antibacterial Effects of Plant Extracts and Essential Oils

- Against Drug-Resistant Bacteria of Clinical Interest. *Pathogens*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/pathogens14040348>
- Shariati, A., Noei, M., Askarinia, M., Khoshbayan, A., Farahani, A., & Chegini, Z. (2024). Inhibitory effect of natural compounds on quorum sensing system in *Pseudomonas aeruginosa*: a helpful promise for managing biofilm community. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1350391>
- Sujitha, J. W. R., Senthilkumar, D., & Nandhagopal, M. (2024). Antimicrobial Potential of Secondary Metabolites Produced by *Bacillus* sp. and Their Gas Chromatography (GC)-Mass Spectrometry (MS) Analysis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.70472>
- United Nation. (2023). *The-Sustainable-Development-Goals-Report-2023*. <https://unstats.un.org/sdgs/report/2023/>
- Unnam, S., Mouid, M. G., Thota, R. D., Bantaram, J., Sulthana, N., Pilli, G. D., & Gudise, V. (2025). Natural products as antimicrobials: An exploratory overview of current research and future perspectives. In *Journal of Applied Pharmaceutical Science* (Vol. 15, Issue 7, pp. 48–66). Open Science Publishers LLP Inc. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2025.224409>
- Wang, Z., Ding, Z., Li, Z., Ding, Y., Jiang, F., & Liu, J. (2021). Antioxidant and antibacterial study of 10 flavonoids revealed rutin as a potential antibiofilm agent in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients. *Microbial Pathogenesis*, 159. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105121>
- Who. (2024). *Planning for health system recovery Guidance for application in countries*. <https://iris.who.int/>.
- Wiar, C., Kathirvalu, G., Raju, C. S., Nissapatorn, V., Rahmatullah, M., Paul, A. K., Rajagopal, M., Sathiya Seelan, J. S., Rusdi, N. A., Lanting, S., & Sulaiman, M. (2023). Antibacterial and Antifungal Terpenes from the Medicinal Angiosperms of Asia and the Pacific: Haystacks and Gold Needles. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules28093873>
- Woo, S., Marquez, L., Crandall, W. J., Risener, C. J., & Quave, C. L. (2023). Recent advances in the discovery of plant-derived antimicrobial natural products to combat antimicrobial resistant pathogens: insights from 2018-2022. In *Natural Product Reports* (Vol. 40, Issue 7, pp. 1271–1290). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2np00090c>
- Yan, Y., Xia, X., Fatima, A., Zhang, L., Yuan, G., Lian, F., & Wang, Y. (2024). Antibacterial Activity and Mechanisms of Plant Flavonoids against Gram-Negative Bacteria Based on the Antibacterial Statistical Model. *Pharmaceuticals*, 17(3). <https://doi.org/10.3390/ph17030292>
- Zhai, X., Wu, G., Tao, X., Yang, S., Lv, L., Zhu, Y., Dong, D., & Xiang, H. (2023). Success stories of natural product-derived compounds from plants as multidrug resistance modulators in microorganisms. In *RSC Advances* (Vol. 13, Issue 12, pp. 7798–7817). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d3ra00184a>



dr. Rona Hawa Kamilah, M.Biomed. merupakan dosen dan tertarik meneliti di bidang biomedik yang berfokus pada kajian farmakologi, bahan alam, serta pengembangan terapi berbasis herbal. Penulis menyelesaikan pendidikan dokter umum dan magister biomedik dengan penelitian yang menitikberatkan pada aktivitas farmakologis senyawa alami terhadap penyakit metabolik dan inflamasi. Penulis aktif terlibat dalam penelitian kolaboratif di bidang *drug discovery* dari bahan alam Indonesia, serta berpartisipasi dalam penulisan ilmiah nasional dan internasional. Selain itu, ia juga berperan dalam kegiatan edukasi kesehatan dan pengabdian masyarakat yang mendorong penggunaan obat herbal secara rasional. Dengan latar belakang medis dan biomedik, penulis berkomitmen untuk mengintegrasikan riset dasar dan aplikasi klinis dalam pengembangan terapi alami yang aman dan berbasis bukti ilmiah.



Fatmawati, S.Si., M.Si., adalah dosen Lektor di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penulis menempuh pendidikan S1 Kimia di Universitas Sriwijaya, S2 Farmakognosi-Farmasi di Institut Teknologi Bandung, dan saat ini sedang menempuh S3 Sains Biomedik di Universitas Sriwijaya. Penelitiannya berfokus pada senyawa aktif tumbuhan, khususnya *Arcangelisia flava*, serta aktivitas farmakologisnya sebagai antiinflamasi, antihiperurisemia, dan antioksidan. Selama sepuluh tahun terakhir, penulis aktif memperoleh hibah penelitian dan melakukan berbagai kegiatan pengabdian masyarakat di bidang kesehatan herbal dan edukasi rasional penggunaan obat. Penulis telah mempublikasikan lebih dari dua puluh artikel ilmiah di jurnal nasional dan internasional, serta menulis monograf berjudul "*Gout Arthritis Akut dan Pengobatannya*" (2025). Saat ini penulis terus mengembangkan penelitian berbasis bahan alam untuk mendukung inovasi pengobatan modern berbasis herbal.