



Transdermal patch formulation from kombucha green tea as an antibacterial *Staphylococcus aureus*

Formulasi *patch* transdermal dari kombucha teh hijau sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*

Soni Muhsinin*, Tria Wulandari Pertiwi, Diki Zaelani

Prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Corresponding author: soni.muhsinin@bku.ac.id

Abstract

Background: Fermentation of green tea with kombucha starter can increase the content of polyphenols and catechins. Both of these secondary metabolites have antibacterial and antioxidant activity. The transdermal patch can be applied to the skin as an antibacterial.

Objective: The purpose of this study was to formulate a patch of kombucha green tea that has antibacterial activity against *S. aureus*.

Method: The research started with the fermentation of kombucha green tea; patch formulations with kombucha variations of 10% (F1), 15% (F2), and 20% (F3); patch evaluation; and activity testing using the paper disc diffusion method.

Results: The results showed an increase in antibacterial activity in kombucha green tea (fermented) by 40.58%. The evaluation results of the kombucha patch show that all formulas (F1, F2, and F3) have a weight and thickness that are not significantly different from the comparison (market patches), while the pH stability shows that all formulas show a stable pH for 28 days of storage.

Conclusion: Kombucha green tea can be formulated in the form of a patch and has potential as an antibacterial against *S. aureus*.

Keywords: Green tea, kombucha, paper disc diffusion, patch, *S. aureus*

Intisari

Latar belakang: Fermentasi teh hijau dengan *stater* kombucha dapat meningkatkan kandungan polifenol dan katekin. Kedua metabolit sekunder tersebut mempunyai aktivitas sebagai antibakteri dan aktioksidan. *Patch* merupakan sediaan transdermal yang dapat diaplikasikan di kulit sebagai antibakteri.

Tujuan: Penelitian yang telah dilakukan bertujuan untuk melakukan formulasi sediaan *patch* dari kombucha teh hijau yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri terhadap *S. aureus*.

Metode: Tahapan penelitian dimulai dari fermentasi kombucha teh hijau; formulasi *patch* dengan variasi kombucha 10% (F1), 15% (F2), dan 20% (F3); evaluasi sediaan *patch*; dan uji aktivitas menggunakan metode difusi cakram kertas.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan peningkatan aktivitas antibakteri pada kombucha teh hijau (hasil fermentasi) sebesar 40,58%. Hasil evaluasi *patch* kombucha, semua formula (F1, F2, dan F3) mempunyai bobot dan ketebalan yang tidak berbeda signifikan dengan pembandingan (*patch* yang ada di pasaran), sedangkan stabilitas pH, semua formula menunjukkan pH yang stabil selama penyimpanan 28 hari.

Kesimpulan: Kombucha teh hijau dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* dan mempunyai potensi sebagai antibakteri terhadap *S. aureus*.

Kata kunci: Difusi cakram kertas, kombucha, *patch*, *S. aureus*, teh hijau

1. Pendahuluan

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif yang berbentuk bulat seperti buah anggur. Bakteri tersebut merupakan flora normal yang ada di kulit manusia. Pada kondisi tertentu, bakteri ini dapat menginfeksi tubuh manusia melalui luka pada kulit dan dibutuhkan antibakteri untuk mengatasi masalah infeksi tersebut. Bahan alam banyak diaplikasikan sebagai antibakteri,

salah satunya adalah daun teh hijau yang memiliki metabolit sekunder polifenol dan katekin (Gopal *et al.*, 2016; Parvez *et al.*, 2019; Rahardiyana, 2019). Aktivitas antibakteri daun teh hijau dapat ditingkatkan dengan teknik fermentasi. Kandungan katekin (polifenol monomer) akan mengalami oksidasi secara enzimatis membentuk senyawa kompleks. Senyawa kompleks ini akan meningkat selama proses fermentasi, maka oksidasi katekin akan semakin banyak (Tanaka & Kouno, 2003; Tu *et al.*, 2005). Produk fermentasi yang memanfaatkan daun teh hijau diantaranya kombucha (Dufresne & Farnworth, 2000; Gaggia *et al.*, 2019).

Kombucha merupakan kumpulan koloni bakteri *Acetobacter xylinum* dan beberapa jenis khamir (Chakravorty *et al.*, 2016; Villarreal-Soto *et al.*, 2018). *Stater* kombucha ini dapat digunakan untuk memproduksi minuman fermentasi seperti teh hijau kombucha. Telah banyak dilakukan penelitian terkait khasiat dari teh hijau kombucha diantaranya sebagai antioksidan, antihiperlipidemia, dan antibakteri (Bhattacharya *et al.*, 2016; Amarasinghe *et al.*, 2018; Shahbazi *et al.*, 2018; Zubaidah *et al.*, 2018; Ivanišová *et al.*, 2020). Menurut Safitri & Irdawati (2020), teh hijau kombucha mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dengan diameter zona hambat sebesar 23,4 mm. Bentuk sediaan teh hijau kombucha yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat adalah minuman. Namun, teh hijau kombucha ini belum banyak diaplikasikan dalam bentuk sediaan yang digunakan di luar tubuh manusia seperti kulit. *Patch* merupakan salah satu bentuk sediaan yang diaplikasikan di kulit.

Patch merupakan salah satu sediaan transdermal yang berfungsi sebagai sistem penghantaran obat dengan cara ditempel di kulit. Beberapa keunggulan sediaan transdermal ini diantaranya: memberikan efek obat dalam jangka waktu yang lama, pelepasan obat dengan dosis yang konstan, cara penggunaannya mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (Kriplani *et al.*, 2018; Yati & Pamungkas, 2018). Dalam sediaan transdermal, *patch* termasuk ke dalam sistem matrik yang terdiri dari dua komponen utama, yaitu *backing layer* dan matrik (Chourasia *et al.*, 2019). Pada sistem ini, obat di dalam eksipien seperti polimer, *plasticizer*, *permeation enhancer* dan perekat diformulasikan menjadi satu, yang kemudian dibiarkan mengering hingga membentuk matrik. Selanjutnya, matrik ditempelkan pada *backing layer*. Keuntungan dari sistem matrik yaitu akan membentuk suatu *patch* yang tipis sehingga nyaman untuk digunakan (Al Hanbali *et al.*, 2019). Berdasarkan latar belakang tersebut, penting dilakukan penelitian yang bertujuan untuk melakukan formulasi sediaan *patch* dari kombucha teh hijau yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri terhadap *S. aureus*.

2. Metode

2.1 Persiapan sampel teh hijau

Sampel teh hijau diperoleh kebun tanaman obat Manoko, Lembang, Jawa Barat. Sampel tersebut telah diidentifikasi di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Departemen Biologi, FMIPA, UNPAD. Daun teh hijau tersebut terlebih dahulu dilakukan proses pengeringan untuk menjadi bentuk simplisia daun. Selanjutnya dilakukan skrining fitokimia untuk mengidentifikasi golongan senyawa apa saja yang terkandung dalam simplisia daun teh tersebut (Narmada *et al.*, 2020). Simplisia daun teh hijau tersebut kemudian dilakukan proses fermentasi.

2.2 Fermentasi teh hijau kombucha

Fermentasi daun teh hijau menggunakan substrat simplisia daun sebanyak 10 g yang dimasukan ke dalam 1 Liter air mendidih. Proses tersebut dilakukan selama 15 menit, kemudian masukan ke dalam wadah kaca. Gula pasir sebanyak 100 g dan asam cuka ditambahkan ke dalam wadah tersebut kemudian diaduk hingga rata. Wadah yang telah bersisi substrat, ditutup dengan aluminium *foil* dan disterilisasi dengan cara panas basah (*autoclave*) untuk menghilangkan kontaminasi sebelum ditambahkan *stater* kombucha. Proses inkubasi dilakukan setelah penambahan *stater* kombucha pada suhu 37 °C selama 8 hari (Kumar & Joshi, 2016).

2.3 Formulasi dan evaluasi sediaan *patch*

Hasil fermentasi daun teh hijau kombucha kemudian dilakukan pengeringan beku (*freeze dry*) untuk mengurangi kadar air. Syarat untuk pembuatan sediaan dari bahan alam salah satunya kadar air <10% (Salim *et al.*, 2016). Proses pengeringan tersebut dilakukan selama 24 jam dengan menggunakan alat *freeze dryer*. Formulasi sediaan *patch* dibuat sebanyak tiga formula (F1, F2, dan F3) dengan variasi konsentrasi daun teh hijau kombucha yang telah dikering bekukan. Konsentrasi yang ditambahkan sebanyak 10% (F1), 15% (F2), dan 20% (F3). Komposisi bahan lain yang ditambahkan pada setiap formula yaitu PVP (3,85%), etil selulosa (34,65%), propilen glikol (25%), PEG 400 (25%), dan digenapkan dengan ethanol 96% sampai volume totalnya 100 mL. Formula empat (F4) sebagai kontrol negatif yang tidak ditambahkan daun teh hijau kombucha. Keempat formula tersebut kemudian dievaluasi sediaanannya meliputi ketebalan *patch*, stabilitas pH, bobot *patch*, uji kesukaan dan iritasi.

2.4 Uji aktivitas antibakteri

Uji aktivitas antibakteri *S. aureus* untuk teh hijau, kombucha teh hijau, dan formula sediaan *patch* dilakukan dengan menggunakan metode difusi cakram kertas (Hudzicki, 2012; Balouiri *et al.*, 2016). Sebanyak 20 μ L suspensi bakteri *S. aureus* ditambahkan ke dalam cawan petri yang bersisi media nutrisi agar (NA). Sediaan *patch* kemudian disimpan di permukaan agar yang telah memadat dan diinkubasi pada suhu 37°C. Diameter zona hambat diukur setelah 24 jam waktu inkubasi.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Sampel teh hijau

Hasil skrining fitokimia simplisia teh hijau mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tanin, kuinon, dan steroid/triterpenoid. Hasil yang didapatkan sama dengan penelitian Narmada *et al.* (2020), metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak metanol teh hijau dari Jawa Timur diantaranya: alkaloid, saponin, flavonoid, triterpenoid, dan steroid. Senyawa tannin, saponin, dan flavonoid diduga mempunyai efek sebagai antibakteri (Safitri & Irdawati, 2020).

3.2 Fermentasi teh hijau kombucha

Kombucha mengandung bakteri dan khamir/*yeast* yang menguntungkan bagi tubuh dan hidup berkoloni membentuk kultur seperti gelatin yang disebut SCOBY (*symbiotic culture of bacteria and yeast*) (Chakravorty *et al.*, 2016; Villarreal-Soto *et al.*, 2018; Laureys *et al.*, 2020). Keberhasilan fermentasi kombucha dapat dilihat dari SCOBY yang terbentuk selama proses inkubasi. Berdasarkan hasil inkubasi selama 8 hari, terdapat lapisan SCOBY di atas permukaan sehingga dapat dipastikan bahwa aplikasi teknik fermentasi ini berhasil dilakukan (Gambar 1). Kombucha yang telah difermentasi kemudian diskriminasi fitokimia kembali dan hasilnya sama seperti sampel teh hijau yang belum difermentasi, yaitu terdapat senyawa alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tanin, kuinon, dan steroid/triterpenoid. Sejumlah 500 mL kombucha kemudian dilakukan pengeringan beku (*freeze dry*) mendapatkan serbuk kering 94,26 g. Serbuk kering kombucha tersebut ditambahkan pada formula *patch* sebagai zat aktif.



Gambar 1. Hasil fermentasi membentuk SCOBY

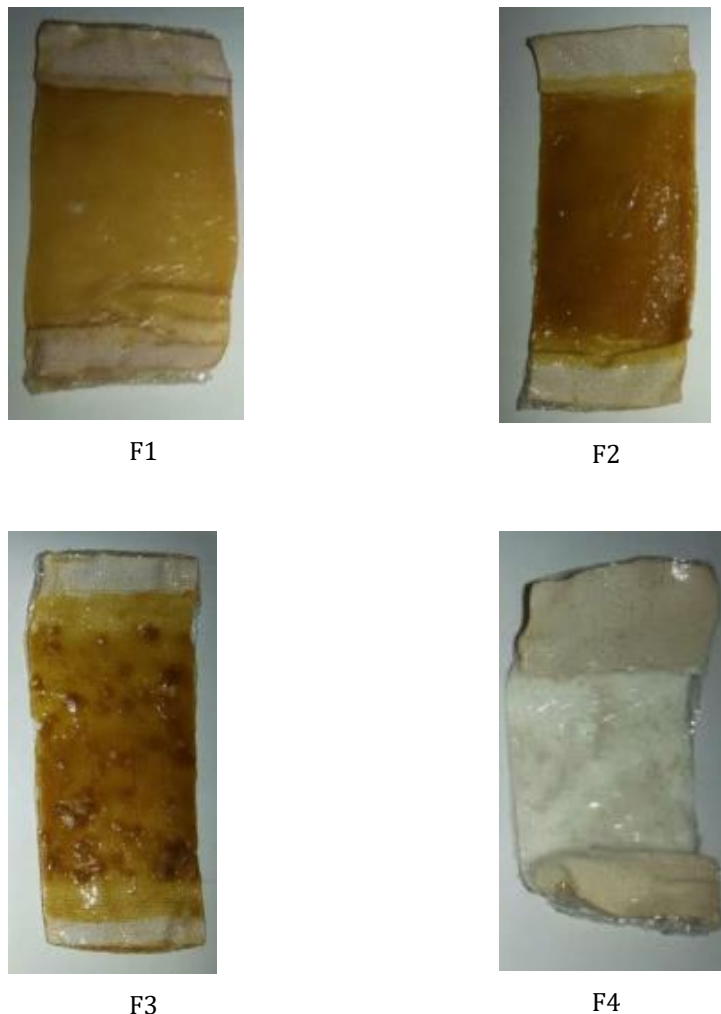
3.3 Formulasi dan evaluasi sediaan patch

3.3.1 Formulasi

Formula sediaan *patch* dibuat empat formula dengan konsentrasi konsentrasi kombucha. Formula 4 (F4) merupakan formula kontrol negatif dengan tanpa penambahan kombucha (Tabel 1). *Patch* seberat 0,5 g dibuat dengan tipe *matrix-controlled* yang menggunakan dua macam polimer. Empat formula menunjukkan bentuk fisik yang berbeda setelah diformulasi. Hal ini disebabkan variasi penambahan kombucha sebagai zat aktif. Formula 1 memiliki karakteristik bentuk fisik yang sediaan homogen dan semua komponen terlarut di dalamnya. Bentuk fisik yang hampir sama ditunjukkan pada F4 tanpa penambahan kombucha. Berbeda dengan F1 dan F4, F2 dan F3 menunjukkan bentuk fisik yang tidak homogen dengan terbentuknya padatan yang tidak merata (Gambar 2). Bentuk sediaan yang tidak homogen tersebut diduga senyawa aktif (kombucha) tidak bercampur merata karena konsentrasinya yang terlalu besar.

Tabel 1. Formulasi sediaan *patch* kombucha dengan variasi konsentrasi zat aktif

| Komposisi | F1 (%) | F2 (%) | F3 (%) | F4 (%) |
|-----------------|-----------|--------|--------|--------|
| Kombucha | 10 | 15 | 20 | 0 |
| PVP | 3,85 | 3,85 | 3,85 | 3,85 |
| Etil selulosa | 34,65 | 34,65 | 34,65 | 34,65 |
| Propilen glikol | 25 | 25 | 25 | 25 |
| PEG 400 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Etanol 96% | ad 100 mL | | | |



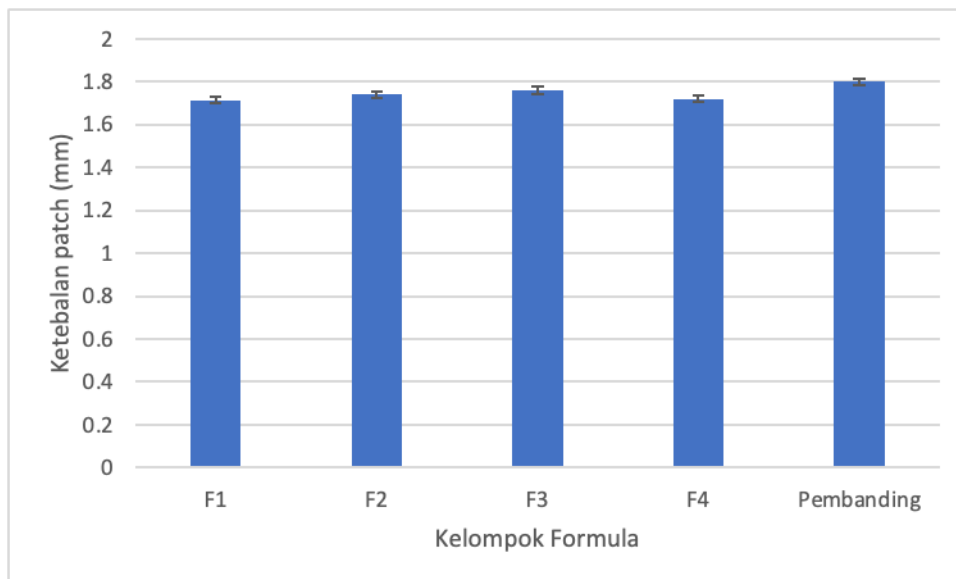
Gambar 2. Bentuk fisik formulasi sediaan *patch*

Keterangan: F1 = formula dengan 10% kombucha, F2 = formula dengan 15% kombucha, F2 = formula dengan 20% kombucha, dan F4 = formula tanpa kombucha

3.3.2 Evaluasi

a) Ketebalan sediaan

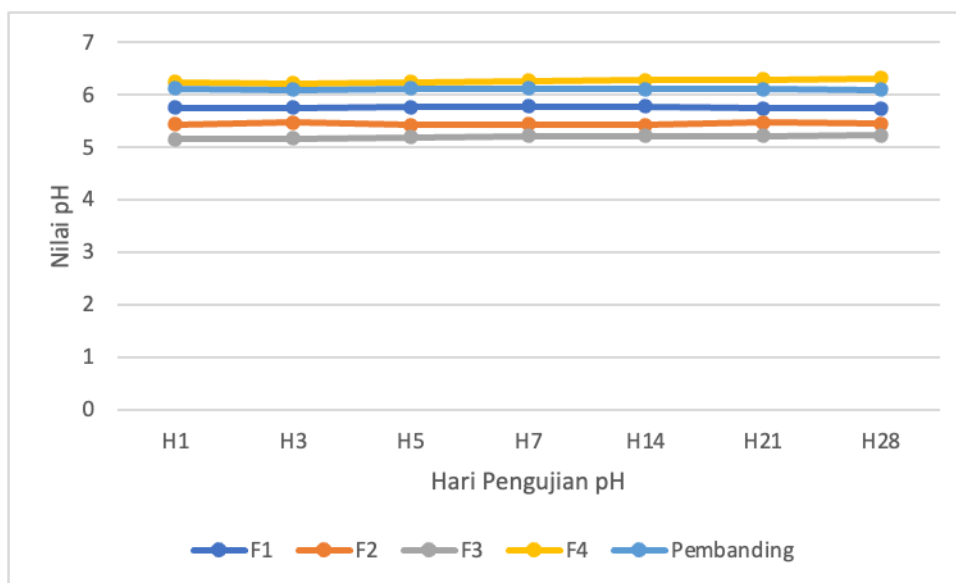
Evaluasi ini dilakukan untuk membandingkan keempat formula yang telah dibuat dengan sediaan *patch* yang telah beredar di pasaran (pembanding). Rata-rata ketebalan F1 (1,72 mm), F2 (1,74 mm), F3 (1,76 mm), F4 (1,72 mm), dan pembanding (1,80 mm) tidak berbeda signifikan (nilai *sig* 0,283) (Gambar 3). Hal ini menunjukkan bahwa semua formula sudah sesuai dengan standar pembanding yang beredar di pasaran dari segi evaluasi ketebalan sediaan. Hasil pengukuran ketebalan juga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi zat aktif (kombucha) yang ditambahkan pada formula maka semakin tebal *patch* yang dihasilkan (F1, F2, dan F3). Pada penelitian sebelumnya (Setyawan *et al.*, 2001), proporsi komponen zat aktif (minyak atsiri bunga cempaka putih), memberikan pengaruh terhadap tebal matriks *patch* ketoprofen.



Gambar 3. Hasil evaluasi ketebalan sediaan *patch*

b) *Evaluasi stabilitas pH*

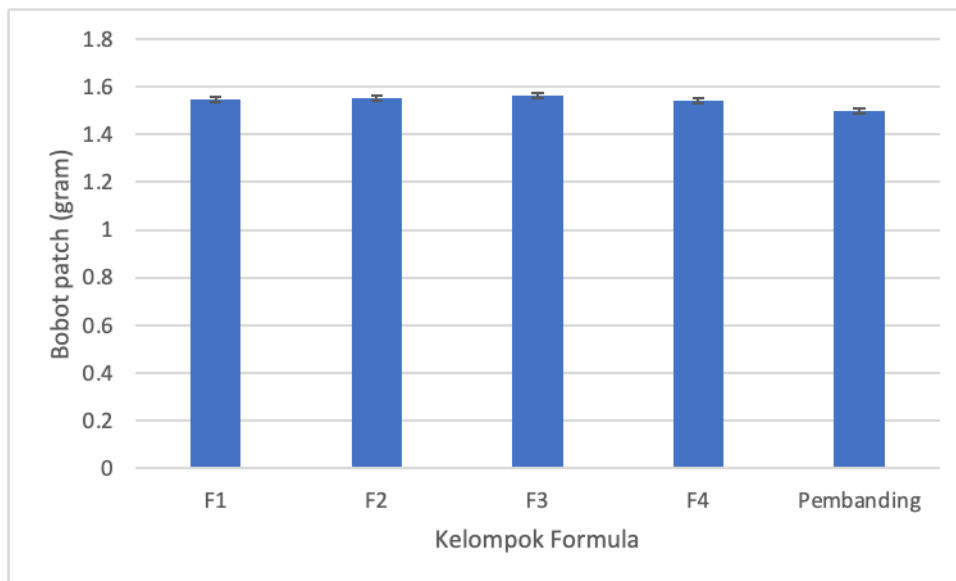
Evaluasi ini dilakukan untuk mengetahui stabilitas pH sediaan *patch* pada suhu ruang selama 28 hari. Formula 1 (nilai *sig.* 0,297), F2 (nilai *sig.* 0,188), F3 (nilai *sig.* 0,116), dan pembanding (nilai *sig.* 0,326) menunjukkan pH yang stabil selama 28 hari dengan rentang pH 5,73-5,77 untuk F1; 5,42-5,46 untuk F2; 5,15-5,22 untuk F3; dan 6,09-6,11 untuk pembanding (Gambar 4) Berbeda dengan formula yang lainnya, F4 (nilai *sig.* 0,039) menunjukkan pH yang tidak stabil selama 28 hari dengan rentang pH 6,21-6,31.



Gambar 4. Hasil stabilitas pH semua formula selama 28 hari

c) *Evaluasi bobot sediaan*

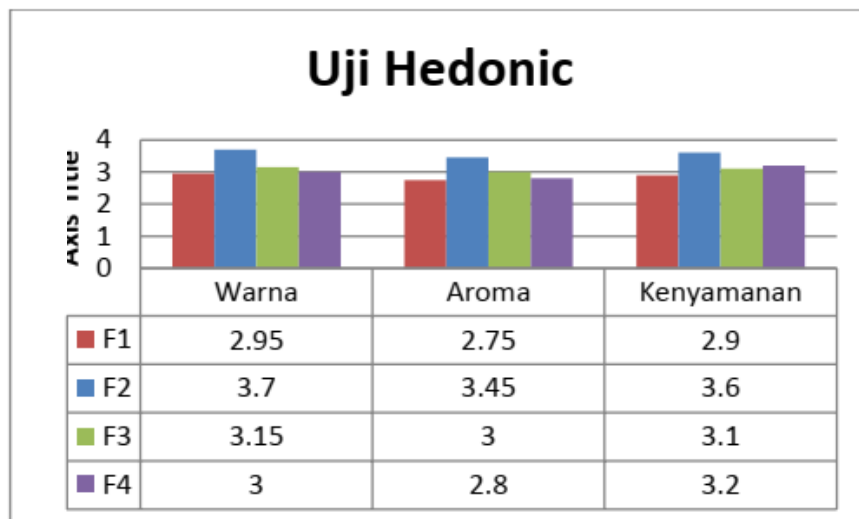
Evaluasi ini dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *patch* yang dibuat dibandingkan dengan bobot sediaan yang ada di pasaran sebagai pembanding. Semua formula yang dibuat (F1-F4) memiliki bobot yang berbeda signifikan (nilai *sig.* 0,039) jika dibandingkan dengan bobot sediaan yang ada dipasaran. Akan tetapi jika dilihat dari perhitungan bobot dari setiap formula tidak berbeda jauh, yaitu 1,55 g untuk F1; 1,55 g untuk F2; 1,57 g untuk F3; 1,54 g untuk F4; dan 1,50 g untuk pembanding (gambar 5).



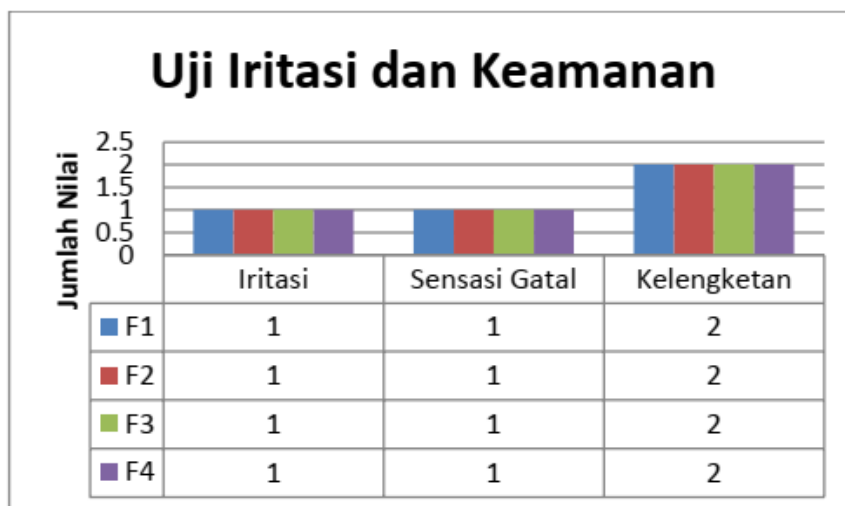
Gambar 5. Hasil evaluasi bobot sediaan *patch*

d) *Uji kesukaan dan iritasi*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui tingkat kesukaan panelis terhadap sediaan *patch* dan efek iritasi jika ada. Panelis yang terdiri dari 20 orang rata-rata suka dari segi warna, aroma, dan kenyamanan (Gambar 6). F2 merupakan formula yang paling disukai diantara semua formula dengan rata-rata 3,7 untuk warna; 3,45 untuk aroma, dan 3,6 untuk kenyamanan. Uji iritasi (iritasi, sensasi gatal, dan kelengketan) menunjukkan hasil yang sama pada semua formula. Panelis menilai semua formula tidak menimbulkan iritasi, sensasi gatal dan kelengketan (Gambar 7).



Gambar 6. Hasil uji kesukaan



Gambar 7. Hasil uji iritasi

3.4 Uji aktivitas antibakteri *S. aureus* menggunakan cakram kertas (kombucha teh hijau dan patch)

Teh hijau sebelum fermentasi dan setelah fermentasi (kombucha) diuji aktivitas antibakteri untuk melihat pengaruh fermentasi terhadap kenaikan aktivitas. Uji tersebut menggunakan metode difusi cakram kertas dengan parameter mengukur seberapa besar diameter zona hambat. Hasil dari pengujian menunjukkan terdapat kenaikan diameter zona hambat dari sebelum fermentasi dengan setelah fermentasi sebesar 40,58% (Tabel 2). Pada proses fermentasi ini diduga meningkatkan senyawa polifenol dan katekin yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri (Tanaka & Kouno, 2003; Tu *et al.*, 2005). Berdasarkan penelitian Muhsinin *et al.* (2017), fermentasi dapat meningkatkan aktivitas metabolit sekunder sebesar 32,18%. Hasil uji aktivitas pada formulasi *patch* menunjukkan

perbedaan diameter zona hambat yang signifikan (*sig.* 0,000). Diameter zona hambat yang terbesar yaitu 21,60 mm pada F3 dengan konsentrasi kombucha 20% (**Tabel 2**).

Tabel 2. Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*

| | | Diameter zona hambat (mm) |
|---------------------------|----|---------------------------|
| Sebelum fermentasi | | 11,50 ± 0,55 |
| Setelah fermentasi | | 16,17 ± 1,17 |
| Formulasi <i>patch</i> | F1 | 20,35 ± 0,07 |
| | F2 | 17,70 ± 0,14 |
| | F3 | 21,60 ± 0,14 |

4. Kesimpulan

Kombucha teh hijau dapat dijadikan zat aktif untuk formulasi *patch* transdermal dan telah terbukti mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Evaluasi *patch* kombucha ini menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan dengan sediaan *patch* yang beredar di pasaran.

Daftar pustaka

- Al Hanbali O.A., Khan H.M.S., Sarfraz M., Arafat M., Ijaz S., & Hameed A. (2019). Transdermal Patches: Design and Current Approaches To Painless Drug Delivery. *Acta Pharm*, 69, 197–215. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>
- Amarasinghe H., Weerakkody N.S., & Waisundara V.Y. (2018). Evaluation of Physicochemical Properties and Antioxidant Activities Of Kombucha “Tea Fungus” During Extended Periods of Fermentation. *Food Science & Nutrition*, 6, 659–665. <https://doi.org/10.1002/fsn3.605>
- Balouiri M., Sadiki M., & Ibensouda S.K. (2016). Methods For In Vitro Evaluating Antimicrobial Activity: A Review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Bhattacharya D., Bhattacharya S., Patra M.M., Chakravorty S., Sarkar S., Chakraborty W., Koley H., & Gachhui R. (2016). Antibacterial Activity of Polyphenolic Fraction of Kombucha Against Enteric Bacterial Pathogens. *Curr. Microbiol*, 73, 885–896. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1136-3>
- Chakravorty S., Bhattacharya S., Chatzinotas A., Chakraborty W., Bhattacharya D., & Gachhui R. (2016). Kombucha Tea Fermentation: Microbial and Biochemical Dynamics. *International Journal of Food Microbiology*, 220, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.12.015>
- Chourasia S., Shukla T., Dangi S., Upmanyu N., & Jain N. (2019). Formulation and Evaluation Of Matrix Transdermal Patches Of Meloxicam. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1-s), 209–213. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2326>
- Dufresne C., & Farnworth E. (2000). Tea, Kombucha, and Health : A Review. *Food Research International*, 33, 409–421. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(00\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(00)00067-3)
- Gaggia F., Baffoni L., Galiano M., Nielsen D.S., Jakobsen R.R., Castro-Mejía J.L., Bosi S., Truzzi F., Musumeci F., Dinelli G., & Di Gioia D. (2019). Kombucha beverage From Green, Black And Rooibos Teas: A comparative Study Looking At Microbiology, Chemistry And Antioxidant Activity. *Nutrients*, 11(1), 1–22. <https://doi.org/10.3390/nu11010001>
- Gopal J., Muthu M., Paul D., Kim D.H., & Chun S. (2016). Bactericidal Activity of Green Tea Extracts: The Importance of Catechin Containing Nano Particles. *Scientific Reports*, 6(19710), 1-14. <https://doi.org/10.1038/srep19710>
- Hudzicki J. (2012). Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol Author Information. *American Society For Microbiology*, 1–23.

- Ivanišová E., Meňhartová K., Terentjeva M., Harangozo L., Kántor A., & Kačániová M. (2020). The Evaluation of Chemical, Antioxidant, Antimicrobial and Sensory Properties of Kombucha Tea Beverage. *Journal Food Science Technology*, 57, 1840–1846. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04217-3>
- Kriplani P., Sharma A., Aman Pun, P., Chopra B., Dhingra A., & Deswal G. (2018). Formulation and Evaluation of Transdermal Films of Diclofenac Sodium. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 4(5), 1–5. <https://doi.org/10.19080/GJPPS.2018.04.555647>
- Kumar V., & Joshi V.K. (2016). Kombucha : Technology, Microbiology, Production, Composition and Therapeutic Value. *International Journal of Food and Fermentation Technology*, 6, 13. <https://doi.org/10.5958/2277-9396.2016.00022.2>
- Laureys D., Britton S.J., & De Clippeleer J. (2020). Kombucha Tea Fermentation: A Review. *Journal of the American Society Brew. Chem*, 78, 165–174. <https://doi.org/10.1080/03610470.2020.1734150>
- Muhsinin S., Ramadhan S., Astuti P., & Jafar G. (2017). Application of Fermentation Technique to Antioxidant Activity of Soybeans (*Glycine max* (L.) Merr) Incorporated in Gel. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 9(10), 237–241.
- Narmada I.B., Sarasati A., Wicaksono S., Rezkita F., Putra Wibawa K.G., Hayaza S., Nugraha A.P. (2020). Phytochemical screening, Antioxidant Activity, Functional Groups and Chemical Element Characterization Analysis Of (-)-Epigallocatechin-3Gallate (EGCG) in East Javanese Green Tea Methanolic Extract: An Experimental In Vitro Study. *Systematic Review Pharmacy*, 11(5), 511–519. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.5.68>
- Parvez M.A.K., Saha K., Rahman J., Munmun R.A., Rahman M.A., Dey S.K., Rahman M.S., Islam S., & Shariare M.H. (2019). Antibacterial Activities of Green Tea Crude Extracts and Synergistic Effects Of Epigallocatechingallate (EGCG) With Gentamicin Against MDR Pathogens. *Heliyon* 5, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02126>
- Rahardiyani D. (2019). Antibacterial Potential of Catechin of Tea (*Camellia sinensis*) and Its Applications. *Food Research*, 3(1), 1–6. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.3\(1\).097](https://doi.org/10.26656/fr.2017.3(1).097)
- Safitri W.N., & Irdawati I. (2020). Antibacterial Activities of Kombucha Tea From Some Types of Variations of Tea on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Bioscience* 4, 197–206. <https://doi.org/10.24036/0202042105679-0-00>
- Salim, M., Sulistyaningrum, N., Isnawati, A., Sitorus, H., Yahya, Ni'imah, T., 2016. Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (*Lansium domesticum Corr*) dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi Characterization of Simplicia and The Peel Extract of Duku (*Lansium domesticum Corr*) from South Sumatera and Jambi Province. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6, 117–128.
- Setyawan, E., Pratama, P.Y., Budiputra, D., 2001. Optimasi Formula Matriks Patch Ketoprofen Transdermal Menggunakan Kombinasi Asam Oleat Dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih (*Michelia alba*) Sebagai Permeation Enhancer. *Jurnal Farmasi Udayana*, 4, 37–44.
- Shahbazi H., Hashemi Gahrue H., Golmakani M.T., Eskandari M.H., & Movahedi M. (2018). Effect of Medicinal Plant Type And Concentration On Physicochemical, Antioxidant, Antimicrobial, And Sensorial Properties of Kombucha. *Food Science & Nutrition*, 6, 2568–2577. <https://doi.org/10.1002/fsn3.873>
- Tanaka T., & Kouno I. (2003). Oxidation of Tea Catechins: Chemical Structures and Reaction Mechanism. *Food Sci. Technol. Res.* 9, 128–133. <https://doi.org/10.3136/fstr.9.128>
- Tu Y.Y., Xia H.L., & Watanabe N. (2005). The Changes of Catechins During The Fermentation of Green Tea. *Prikladnaya Biokhimiya I Mikrobiologiya*, 41(6), 652–655. <https://doi.org/10.1007/s10438-005-0104-7>
- Villarreal-Soto S.A., Beaufort S., Bouajila J., Souchard J.P., & Taillandier P. (2018). Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review. *Journal of Food Science*, 83(3), 580–588.

<https://doi.org/10.1111/1750-3841.14068>

- Yati K., & Pamungkas S.T. (2018). The Formulation of Carvedilol Transdermal Patch With Resin Gum As Rate Control. *Pharmaciana*, 8(1), 135. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i1.9308>
- Zubaidah E., Apriyadi T.E., Kalsum U., Widyastuti E., Estiasih T., Srianta I., & Blanc P.J. (2018). In Vivo Evaluation of Snake Fruit Kombucha As Hyperglycemia Therapeutic Agent. *International Food Research Journal*, 25, 453–457.