

KORELASI KADAR EGCG (*Epigallocatechin gallate*) DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI DARI PLASMA TIKUS (*Rattus norvegicus*) TERHADAP *Staphylococcus aureus* SETELAH PEMBERIAN FRAKSI ETANOL TEH HIJAU DOSIS TUNGGAL

Wa Ode Nurtina^{1*}, Elly Wahyudin², Sartini³

¹ Program Magister, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

² Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

³ Departemen Farmasi Sains dan Teknologi Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

ABSTRAK

Epigallocatechin gallate (EGCG) merupakan senyawa polifenol utama dalam teh hijau, selain epigallocatechin (EGC), epicatechin gallate (ECG) dan epicatechin (EC). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa EGCG memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, tetapi memiliki bioavailabilitas per oral rendah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi kadar EGCG dalam plasma dan aktivitas antibakterinya setelah pemberian fraksi etanol teh hijau dosis tunggal 100 mg/kg bb tikus. Teh hijau diekstraksi dengan heksana 1 : 10 menggunakan metode Ultrasonic-Assisted Extraction (UAE) selama 2 x 15 menit. Fraksi tidak larut heksana diekstraksi kembali dengan metode yang sama menggunakan etanol 50 % (1:10). Fraksi etanol teh hijau yang diperoleh ditetapkan kadar total EGCG dengan metode Ultra-Fast Liquid Chromatography. Fraksi etanol teh hijau dosis 100 mg/kg bb diberikan secara per oral terhadap 3 ekor tikus jantan dan sebagai pembanding adalah diberikan larutan koloidal CMC 1 %. Kadar EGCG dalam plasma dianalisis setelah pemberian per oral berturut-turut 15, 30, 60, dan 120 menit dan ditentukan aktivitas antibakterinya dengan metode difusi agar. Hasil penelitian menunjukkan kadar EGCG dalam plasma pada menit pengambilan ke-15, 30, 60, dan 120 berturut-turut adalah 12,674 bpj, 13,277 bpj, 13,035 bpj, dan 12,298 bpj serta memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S.aureus* dengan diameter daerah hambatan rerata berturut-turut 10,93 mm, 11,39 mm, 10,81 mm, dan 9,93 mm. Hasil analisis korelasi Pearson menunjukkan nilai signifikansi kadar EGCG dan aktivitas antibakteri plasma setelah pemberian fraksi etanol teh hijau pada menit ke-15, 30, 60, dan 120 yaitu 0,037 ($p < 0,05$). Kesimpulan: ada korelasi antara kadar EGCG fraksi etanol teh hijau dalam plasma dengan aktivitas antibakterinya.

Kata Kunci :

fraksi etanol, *Camellia sinensis* L., *Epigallocatechin gallate* (EGCG), *Staphylococcus aureus*, antibakteri.

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotika terhadap bakteri-bakteri patogen semakin meningkat akibat penggunaan antibiotika yang tidak tepat. Salah satu bakteri yang ditemukan telah resisten terhadap beberapa antibiotika yang beredar saat ini adalah *Staphylococcus aureus*. Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan bakteri gram positif yang telah resisten terhadap antibiotika Methicillin. Bakteri ini dapat menyebabkan penyakit menular yang parah, antara lain: keracunan makanan, endokarditis piogenik, pneumonia supuratif, otitis media, infeksi pada kulit dan jaringan lunak (1). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif tanaman memiliki prospek sebagai antimikroba, antara lain: flavonoid, flavon, tannin, terpenoid, alkaloid, peptide (2).

Salah satu produk tanaman teh (*Camellia sinensis* L.) yang memiliki aktivitas antibakteri adalah polifenol katekin dalam teh hijau. Katekin dalam teh hijau, antara lain: *Epigallocatechin gallate* (EGCG), epigallocatechin (EGC), epicatechin gallate (ECG), epicatechin (EC), galocatechin (GC). EGCG sekitar 65 % dari total katekin dalam teh hijau (3,4). Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau dan EGCG memiliki aktivitas antibakteri terhadap beberapa bakteri patogen, antara lain: *Staphylococcus aureus* (5-6), *Streptococcus mutans* (7, 8), *Escherichia coli* (9). Secara in vitro ekstrak the

hijau yang kaya EGCG memiliki kadar hambat minimal 300 bpj (5). EGCG menghambat pertumbuhan bakteri dengan jalan merusak membran sel *S. aureus* (10).

EGCG termasuk senyawa polar dan memiliki bioavailabilitas relatif rendah (13, 14), hal ini dibatasi karena absorpsi di usus rendah, dan kestabilan di lingkungan usus juga rendah (15). Secara ex vivo melalui pemberian ekstrak teh hijau kaya polifenol dengan dosis 50 mg/kg bb tikus setelah pemberian 1 jam hanya menunjukkan diameter zona hambat hanya 7,1 mm (5).

Berdasarkan latar belakang di atas dilakukan penelitian untuk mengetahui adanya korelasi kadar EGCG teh hijau dalam plasma hewan uji tikus dengan aktivitas antibakteri secara ex vivo dari fraksi etanol teh hijau melalui variasi waktu pengambilan darah.

METODE PENELITIAN

Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu UFLC (Ultra-Fast Liquid Chromatography) (Shimadzu), vortex (type VM-300), sentrifuge (Gemmy), mikropipet (Dragon Med), dan timbangan analitik (Ohaus), rotavapor (Heidolph), ultrasonic cleaner (VWR Symphony 97043-936). Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini

Masuk 07-04-2022

Revisi 27-07-2022

Diterima 09-08-2022

DOI: 10.20956/mff.v26i2.20653

Korespondensi

Wa Ode Nurtina

nurtinawaode03@gmail.com

Copyright

© 2022 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Agustus 2022

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



yaitu: salah satu produk teh hijau dari Indonesia, EGCG p.a. (Sigma-Aldrich), n-heksana (technical grade), etanol 50% (technical grade), tikus jantan (*Rattus norvegicus*) strain Sprague Dawley, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, media Muller Hinton Agar (Merck), Larutan McFarland 0,5 (Hi-Media), metanol p.a (Merck), Asam asetat p.a. (Merck), akuades.

Fraksinasi Teh Hijau

Teh hijau diserbuk kasar dan diayak menggunakan nomor ayakan mesh 18 kemudian ditimbang sebanyak 100 gram, selanjutnya diekstraksi menggunakan n-heksana 1000 ml dengan bantuan ultrasonikator selama 2x15 menit dan disaring. Bagian tidak larut heksana diekstraksi kembali dengan bantuan ultrasonikator menggunakan etanol 50% dengan perbandingan (1:10), disaring dan diuapkan pelarutnya dengan rotavapor dengan suhu ± 60oC dan kelebihan pelarut dikeringkan dengan freeze dryer.

Penentuan Kadar EGCG dalam Fraksi Etanol Teh Hijau

Penentuan kadar EGCG dilakukan menggunakan UFLC dengan kolom Shim-pack Vp-Ods, fase gerak = metanol:H2O:asam asetat = 25 : 70 : 5 (pH 2), flow rate = 1 ml/min, detektor: PDA, suhu kolom: RT 30oC, panjang gelombang 280 nm, volume sampel 20 µL. Sebagai baku standar EGCG (Sigma-Aldrich).

Pemberian Fraksi Etanol Teh Hijau ke Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*)

Tikus jantan sehat sebanyak 3 ekor yang sudah diadaptasi selama 2 minggu dengan bobot rata-rata 200 g diberi konsumsi fraksi etanol teh hijau dengan dosis tunggal per oral 100 mg/kg bb. Setelah pemberian per oral, masing-masing hewan uji diambil darahnya pada menit ke-15, 30, 60, dan 120. Sampel darah dipisahkan plasmanya menggunakan sentrifugator dengan kecepatan 2500 rpm, selanjutnya diukur kadar EGCG plasma dan aktivitas antibakterinya terhadap *S. aureus*.

Penentuan Kadar EGCG dalam Plasma dengan Metode Ultra-Fast Liquid Chromatography

Senyawa EGCG yang diperoleh dari proses fraksinasi teh hijau, selanjutnya dilakukan penentuan kadar EGCG dalam plasma dengan metode yang sama dengan penentuan kadar EGCG dalam fraksi etanol teh hijau.

Pengujian Antibakteri Secara Ex Vivo

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi agar menurut penelitian sebelumnya (5) dengan sedikit modifikasi. Ringkasnya, 10 µL suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* yang setara dengan larutan McFarland 0,5 disebar di atas permukaan media MHA steril dalam petridish. Masing-masing blank disc ditetesi dengan 20 µL sampel plasma dan diletakkan di atas permukaan media MHA yang sudah disebar dengan bakteri uji. Kemudian dilakukan pra inkubasi pada suhu kamar selama 30 menit dan dilanjutkan dengan inkubasi selama 24 jam pada suhu 37oC. Dilakukan pengamatan dan pengukuran diameter zona hambat yang terbentuk.

Analisis Data

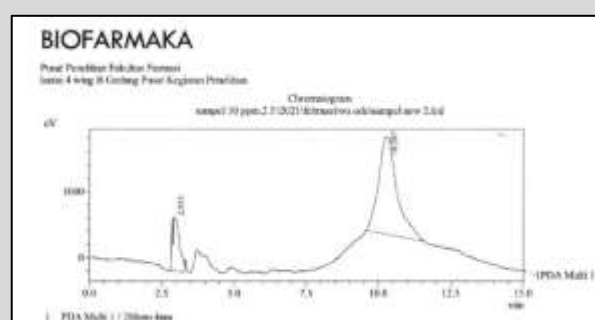
Hasil pengukuran kadar EGCG dan diameter zona hambat dari plasma darah dengan variasi waktu sampling sebagai variabel bebas diuji korelasinya menggunakan analisis korelasi Pearson dengan bantuan program SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi teh dilakukan pertama-tama menggunakan heksana, tujuannya untuk menghilangkan senyawa-senyawa non polar yang tidak diinginkan, sehingga pada saat ekstraksi dengan etanol 50%, kadar senyawa katekinnya diharapkan akan lebih banyak terekstraksi. Dalam penelitian ini ekstraksi dilakukan dengan bantuan ultrasonikasi sehingga waktu ekstraksi dan volume pelarut yang digunakan lebih sedikit dibanding metode konvensional seperti maserasi (16). Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa senyawa katekin teh hijau paling banyak terekstraksi dengan bantuan ultrasonikasi menggunakan pelarut etanol 50% (17). Hasil penentuan kadar EGCG dari fraksi etanol teh hijau yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengukuran kadar EGCG dalam fraksi etanol teh hijau

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	5.931	13856	309	17.676	33.471
2	10.287	64536	1471	82.324	64.529
Total		78392	2280	100.000	100.000

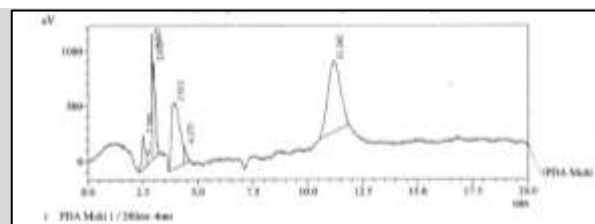


Gambar 1. Kromatogram hasil pengukuran Kadar EGCG dalam fraksi etanol teh hijau dengan metode Ultra-Fast Liquid Chromatography dengan kolom Shim-pack Vp-Ods, fase gerak = metanol : H2O : asam asetat = 25 : 70 : 5 (pH 2), flow rate = 1 ml/min.

Dari gambar 1 terlihat peak dengan waktu retensi 10.287 menunjukkan bahwa fraksi etanol teh hijau mengandung EGCG dominan dengan luas area 82,324%. Setelah dilakukan perhitungan diperoleh kadar EGCG dalam ekstrak 60,945% atau 609 mg ekivalen asam gallat/g fraksi etanol teh hijau. Hal ini didukung penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan katekin dominan dalam teh hijau adalah EGCG, setelah itu EGC dan ECG (3, 18).

Tabel 2. Hasil pengukuran dari EGCG standar konsentrasi 12,5 ppm

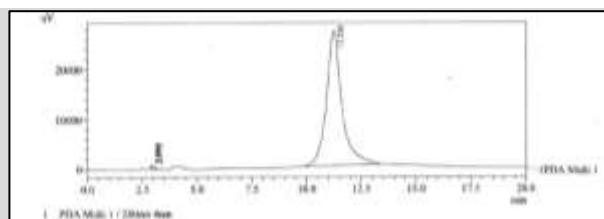
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	2.304	1166	304	5.211	8.142
2	2.397	465	1148	2.460	26.722
3	2.975	7012	875	12.212	23.408
4	3.015	1574	597	27.416	15.861
5	4.372	1139	172	1.980	4.000
6	11.142	25508	641	44.417	17.139
Total		27413	2727	100.000	100.000



Gambar 2. Kromatogram EGCG standar konsentrasi 12,5 ppm

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Organoleptik Sediaan Serum Wajah

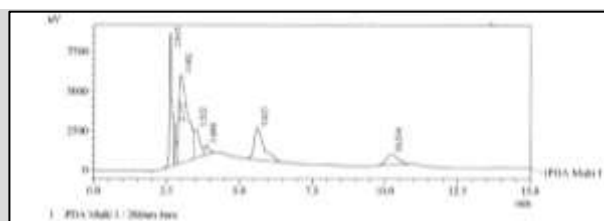
PeakTable					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	2.964	3165	496	0.237	3.153
2	2.975	3661	703	0.424	2.458
3	11.245	1327018	27000	99.339	94.409
Total		1335845	28600	100.000	100.000

**Gambar 3.** Kromatogram EGCG standar konsentrasi 200 ppm

Hasil pengukuran kadar EGCG dalam plasma setelah lama pemberian 15, 30, 60, dan 120 menit dari fraksi etanol teh hijau dosis 100 mg/kg bb tikus diperoleh hasil seperti pada gambar 4, 5, dan tabel 4, 5, 7. Dari gambar 4, 5, dan tabel 4, 5, 7 terlihat bahwa di menit 15 setelah pemberian fraksi etanol teh hijau dosis 100 mg/kg bobot badan sudah dapat dideteksi adanya EGCG dalam plasma dengan konsentrasi 12,674 bpj dan sampai menit ke-120 masih menunjukkan kadar yang tidak berbeda nyata dengan menit ke-15 yaitu 12,298 bpj. Hasil kromatogram dari fraksi teh hijau dibandingkan sampel plasma terlihat pada sampel plasma ada tambahan metabolit baru dan jika dilihat dari kromatogram menit ke-15 dan 120 terlihat jumlah metabolit lain yang terbentuk juga ada sedikit perbedaan. Ini menunjukkan bahwa EGCG terabsorpsi dalam cairan tubuh kecil. Menurut penelitian sebelumnya bahwa metabolisme EGCG pertama berubah menjadi EGC selanjutnya menjadi metabolit-metabolit lainnya dan hal ini sangat dipengaruhi oleh flora normal yang ada di usus (15,18,20). Hasil penelitian sebelumnya (21) diperoleh profil plasma EGCG pada tikus yang diberi ekstrak teh hijau yang setara dengan EGCG 50 mg/kg bobot badan tikus menunjukkan peningkatan konsentrasi antara 60 menit dan 180 menit dengan konsentrasi puncak 57 ng/ml pada menit ke-120. Pada menit ke-300 kadar plasma turun menjadi 7 ng/ml. Namun, EGCG masih terdeteksi dalam plasma selama 12 jam antara kadar 4-9 ng/ml.

Tabel 4. Hasil pengukuran dari plasma setelah pemberian menit ke-15

PeakTable					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	2.615	49300	8448	17.867	18.704
2	2.777	12130	2671	4.306	12.238
3	3.062	117488	5371	62.582	25.523
4	3.522	24881	1851	9.017	8.480
5	3.868	6707	631	2.431	2.089
6	8.623	47801	2803	17.360	9.172
7	10.734	17519	653	6.349	2.991
Total		275926	21827	100.000	100.000

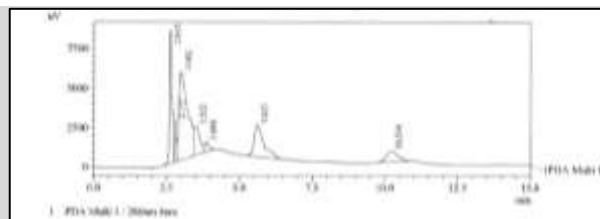
**Gambar 4.** Kromatogram dari plasma setelah pemberian menit ke-15

Hasil pengamatan aktivitas antibakteri sampel plasma terhadap *Staphylococcus aureus*, kelompok fraksi etanol teh pada menit ke-15 sampai dengan ke-120 terlihat setelah inkubasi 1 x 24 jam pada sekitar disc yang berisi sampel plasma ada zona bening terbentuk, hal ini menunjukkan bahwa plasma mengandung metabolit-metabolit katekin

termasuk EGCG yang mampu menghambat pertumbuhan *S. aureus* (Gambar 7). Hasil pengukuran diameter zona hambat dari sampel plasma menunjukkan hasil yang dapat dilihat pada tabel 7. Dari tabel tersebut terlihat diameter zona hambat rata-rata tertinggi ada pada menit ke-30, sedangkan menit ke-60 sampai menit ke-120 sudah terlihat penurunan aktivitas antibakteri. Mekanisme katekin teh hijau termasuk EGCG menghambat bakteri patogen, antara lain: mengganggu sintesis membran dan dinding sel, menghambat enzim-enzim intraselular, menghambat faktor-faktor virulensi, stres oksidatif, kerusakan DNA, dan pengkelat besi (22). Hal ini ditunjang penelitian sebelumnya, hasil analisis microarray menunjukkan bahwa pemberian EGCG terhadap *S. aureus* menghasilkan berturut-turut peningkatan dan penurunan transkripsi gen 75 dan 72. Penurunan transkripsi diamati pada gen yang terlibat dalam produksi toksin dan respons stres. EGCG merusak membran sel *S. aureus* pada konsentrasi 500 ppm (23). EGCG mengikat dan mengganggu bagian lipid dari membran bakteri gram positif dan membran sitoplasma gram negatif, menyebabkan penghambatan pertumbuhan dan kematian. Kerusakan membran *S. aureus* menurunkan fungsi protektif dari membran, termasuk perlindungan dari tekanan eksternal. EGCG juga dapat mempengaruhi sistem pompa efflux multidrug dan sistem ini penting untuk memulihkan kerusakan membran (23). Penelitian (4) mendapatkan bahwa ekstrak katekin teh hijau mampu menghambat Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus* dengan nilai kadar hambat minimal 100 bpj. Ekstrak teh hijau mampu menghambat pembentukan biofilm tergantung dari dosis yang diberikan. Ekstrak katekin teh juga menekan ekspresi protein pengikat fibronectin A dan B (fnbA dan fnbB).

Tabel 5. Hasil pengukuran dari plasma setelah pemberian menit ke-120

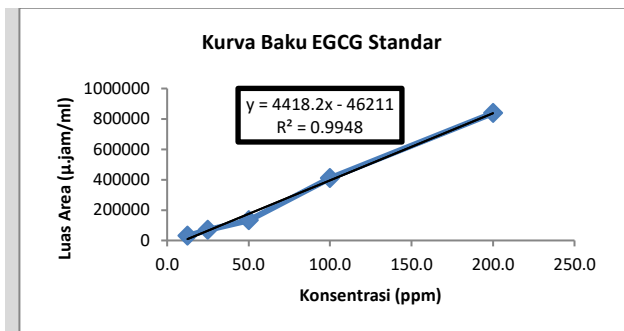
PeakTable					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	2.615	49300	8448	17.867	18.704
2	2.777	12130	2671	4.306	12.238
3	3.062	117488	5371	62.582	25.523
4	3.522	24881	1851	9.017	8.480
5	3.868	6707	631	2.431	2.089
6	8.623	47801	2803	17.360	9.172
7	10.734	17519	653	6.349	2.991
Total		275926	21827	100.000	100.000

**Gambar 5.** Kromatogram dari plasma setelah pemberian menit ke-120**Tabel 6.** Hasil pengukuran dari plasma setelah pemberian menit ke-120

Nama Sampel	Konsentrasi (bpj)	Luas Area (μ.jam/ml)
EGCG 1	12,5	29760
EGCG 2	25,0	68386
EGCG 3	50,0	133561
EGCG 4	100,0	411177
EGCG 5	200,0	838119

Hasil analisis korelasi Pearson antara kadar EGCG plasma dan aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* secara ex vivo selama waktu pengambilan sampel plasma dari menit ke-15 sampai menit ke-120 menunjukkan adanya korelasi ($p < 0,05$). Hal ini

dibuktikan dengan hasil uji korelasi Pearson diperoleh nilai signifikansi 0,037. Berdasarkan hasil uji korelasi Pearson menunjukkan ada korelasi positif kadar EGCG plasma dan aktivitas antibakteri plasma setelah pemberian fraksi etanol teh hijau dosis tunggal. tetapi masih dibutuhkan formulasi dalam bentuk sediaan tertentu untuk meningkatkan bioavailabilitas EGCG sehingga dosis yang dibutuhkan sebagai antibakteri dapat lebih rendah dari 100 mg/kgbb, antara lain: mikro kapsul (24).

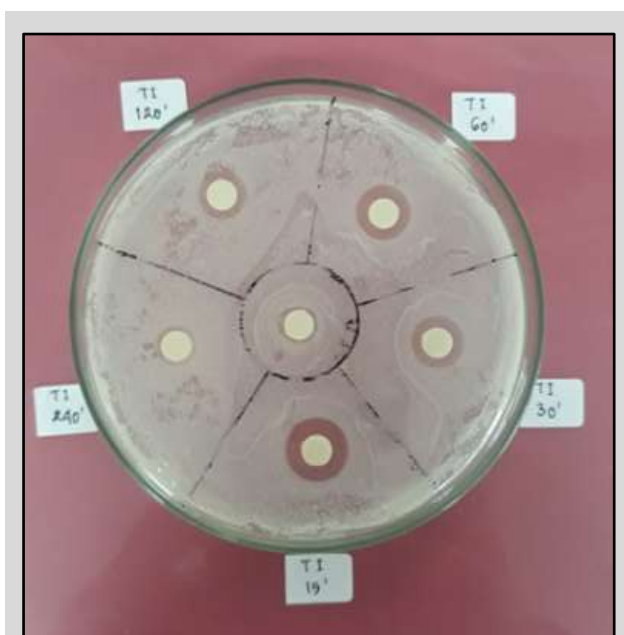


Gambar 6. Grafik hubungan luas area dengan konsentrasi EGCG standar

Table 7. Hasil pengukuran rata-rata kadar EGCG dalam cairan plasma dan diameter zona hambat kelompok perlakuan pada menit ke-15, 30, 60, dan 120

Kelompok	Rata-Rata	Menit ke-15	Menit ke-30	Menit ke-60	Menit ke-120	Korelasi
Fraksi etanol 100 mg/kg bb	Kadar EGCG dalam cairan plasma (bpj) ± SD	12,674* ± 0,660	13,277* ± 0,367	13,035* ± 0,120	12,298* ± 0,778	0,037 (p<0,05)
	Diameter zona hambat (mm) ± SD	10,93* ± 0,56	11,39* ± 0,55	10,81* ± 0,91	9,93* ± 0,05	

Keterangan:
P<0,05 : ada korelasi
P>0,05 : tidak ada korelasi



Gambar 7. Hasil pengujian aktivitas antibakteri sampel plasma setelah inkubasi 24 jam pada suhu 37oC.

KESIMPULAN

Ada korelasi kadar EGCG dan aktivitas antibakteri dalam plasma pada menit ke-15 sampai menit ke-120 setelah pemberian fraksi etanol teh hijau dosis tunggal. Pemberian dosis 100 mg/bb tikus sudah dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* tetapi belum optimal. Fraksi ekstrak teh hijau berpotensi untuk pemberian per oral sebagai salah satu alternatif untuk infeksi *Staphylococcus aureus* melalui formulasi dalam bentuk sediaan per oral yang dimodifikasi misalnya dalam bentuk mikro kapsul.

DAFTAR PUSTAKA

1. Algammal AM, Hetta AF, Elkesh A, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13: 3255.
2. Chandra H, Bishnoi P, Yadav A, Patni B, Mishra AP, Nautiyal AR. Antimicrobial Resistance and the Alternative Resources with Special Emphasis on Plant-Based Antimicrobials—A Review. *Plants*. 2017; 6(2):16. <https://doi.org/10.3390/plants6020016>
3. Zhang H., Tang B. and Row K. Extraction of catechin compounds from green tea with a new green solvent. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2014. 30, 37–41. <https://doi.org/10.1007/s40242-014-3339-0>
4. Perva-Uzunalić A, Škerget M, Knez Ž, Weinreich B, Otto F, Grüner S. Extraction of Active Ingredients from Green Tea (*Camellia sinensis*): Extraction Efficiency of Major Catechins and Caffeine. *Food Chemistry*. 2006;96(4):597-605. DOI:10.1016/j.foodchem.2005.03.015
5. Sartini S, Djide MN, Amir MN, Permana AD. Phenolic-Rich Green Tea Extract Increases the Antibacterial Activity of Amoxicillin Against *Staphylococcus aureus* by in Vitro and Ex Vivo Studies. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2020;8(6):491-500.
6. Zhao Y, Qu Y, Tang J, Chen J, Liu J. Tea Catechin Inhibits Biofilm Formation of Methicillin-Resistant *S. aureus*. *Journal of Food Quality*. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8873091>
7. Melok AL, Lee LH, Yusoff SAM, Chu T. Green Tea Polyphenol epigallocatechin-3-gallate-stearate Inhibits the Growth of *Streptococcus mutans*: a Promising New Approach in Caries Prevention. *Dentistry Journal*. 2018;6(3):38. DOI:10.3390/dj6030038
8. Arjuna A, Pratama WS, Sartini, Mufidah. An Initial Study on Anti-Biofilm Activity of Green Tea and Black Tea Extracts on *Streptococcus mutans* Via Microtiter Plate Assay. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)* (e-Journal). 2018;4(1):44-49. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2018.v4.i1.9965>
9. Reygaert W, Jusufi I. Green Tea as an Effective Antimicrobial for Urinary Tract Infections Caused by *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*. 2013;4(6):1-4. DOI:10.3389/fmicb.2013.00162
10. Kitchalermkiat A, Katsuki M, Sato J, Sonoda T, Masuda Y, Honjoh K-ichi, Miyamoto T. Effect of *Epigallocatechin gallate* on Gene Expression of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;22:854-859. DOI:10.1016/j.jgar.2020.06.006
11. Xing L, Zhang H, Qi R, Tsao R, Mine Y. Recent Advances in the Understanding of the Health Benefits and Molecular Mechanisms Associated with Green Tea Polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67(4):1029-1043. DOI:10.1021/acs.jafc.8b06146
12. Hiep NT, Duong HT, Anh DT, Nguyen NH, Thai DQ, Linh DTT, Anh VTH, Khoi NM. Subcritical Water Extraction of *Epigallocatechin gallate* from *Camellia sinensis* and Optimization Study Using Response Surface Methodology. *Processes*. 2020;8(9):1028. DOI:10.3390/pr8091028
13. Luo Q, Zhang J-R, Li H-B, Wu D-T, Geng F, Corke H, Wei X-L, Gan R-Y. Green Extraction of Antioxidant Polyphenols from Green Tea (*Camellia sinensis*). *Antioxidants*. 2020;9(9):785. DOI:10.3390/antiox9090785
14. -Y, Li X-M, Liang J-P, Xiang L-P, Wang K-R, Shi Y-L, Yang R, Shi M, Ye J-H, Lu J-L, Zheng X-Q, Liang Y-R. Bioavailability of Tea Catechins and Its Improvement. *Molecules*. 2018;23(9):10-13. DOI:10.3390/molecules23092346.
15. Wang L, Huang X, Jing H, Ma C, Wang H. Blossomes as Effective Delivery Systems to Improve the Gastrointestinal Stability and Bioavailability of *Epigallocatechin gallate* (EGCG). *Food Research International*. 2021;149. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110631>
16. Vilkuh K, Mawson R, Simons L, Bates D. Applications and Opportunities for Ultrasound Assisted Extraction in the Food Industry: a Review. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 2008;9(2):161-169. DOI:10.1016/j.ifset.2007.04.014
17. Koch W, Kukuła-Koch W, Czop M, Helon P, Gumbarewicz E. The Role of Extracting Solvents in the Recovery of Polyphenols from Green Tea and Its Antiradical Activity Supported by Principal Component Analysis. *Molecules*. 2020;25(9):1-14. DOI:10.3390/molecules25092173

18. Takagaki A, Nanjo F. Metabolism of (-)-*Epigallocatechin gallate* by Rat Intestinal Flora. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010;58(2):1313-1321. DOI:10.1021/jf903375s
19. Liu Z, Bruins ME, Ni L, Vincken JP. Green and Black Tea Phenolics: Bioavailability, Transformation by Colonic Microbiota, and Modulation of Colonic Microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018;66(32):8469-8477. DOI:10.1021/acs.jafc.8b02233
20. Janle EM, Morr  DM, Morr  DJ, Zhou Q, Zhu Y. Pharmacokinetics of Green Tea Catechins in Extract and Sustained-Release Preparations. *Journal of Dietary Supplements*. 2008;5(3):248-263. DOI:10.1080/19390210802414279
21. Renzetti A, Betts JW, Fukumoto K, Rutherford RN. Antibacterial Green Tea Catechins from a Molecular Perspective: Mechanisms of Action and Structure-Activity Relationships. *Food & Function*. 2020;11(11):9370-9396. DOI:10.1039/d0fo02054k
22. Kitichalermkiat A, Kurahachi M, Nonaka A, Nakayama M, Shimatani K, Shigemune N, Tsugukuni T, Hitomi J, Sato J, Sonoda T, Masuda Y, Honjoh K-ichi, Miyamoto T. Effects of *Epigallocatechin gallate* on Viability and Cellular Proteins of *Staphylococcus aureus*. *Food Science and Technology Research*. 2019;25(2):277-285. DOI:10.3136/fstr.25.277
23. Nakayama M, Shigemune N, Tsugukuni T, Tokuda H, Miyamoto T. Difference of EGCG Adhesion on Cell Surface Between *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Visualized by Electron Microscopy After Novel Indirect Staining with Cerium Chloride. *Journal of Microbiological Methods*. 2011;86(1):97-103. DOI:10.1016/j.jmimet.2011.04.010
24. Ralaivao M, Lucas J, Rocha, F, and Estevinho BN. Food-Grade Microencapsulation Systems to Improve Protection of the *Epigallocatechin gallate*. 2022. *Foods*, 11(13), 1990 ..

Sitasi artikel ini: Nurtina WA, Wahyudin E, Sartini. Korelasi Kadar EGCG (*Epigallocatechin gallate*) dan Aktivitas Antibakteri dari Plasma Tikus (*Rattus norvegicus*) terhadap *Staphylococcus aureus* setelah Pemberian Fraksi Etanol Teh Hijau Dosis Tinggi. *MFF 2022;26(2):79-83*