



**Efek Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol atau
Dekokta Daun *Annona muricata* L. dengan
Kloramfenikol pada *Staphylococcus aureus* dan
Escherichia coli secara *in vitro***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

SONIA AGUSTIN ERVINA AHMAD
21501101063

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2021**



**Efek Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol atau
Dekokta Daun *Annona muricata* L. dengan
Kloramfenikol pada *Staphylococcus aureus* dan
Escherichia coli secara *in vitro***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

SONIA AGUSTIN ERVINA AHMAD

21501101063

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021



**Efek Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol atau
Dekokta Daun *Annona muricata* L. dengan
Kloramfenikol pada *Staphylococcus aureus* dan
Escherichia coli secara *in vitro***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



★ ★ ★ Oleh ★ ★ ★ ★ ★

SONIA AGUSTIN ERVINA AHMAD
21501101063

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2021

RINGKASAN

Ahmad, Sonia Agustin E. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Januari 2021. Efek Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol atau Dekokta Daun *Annona muricata* L. dengan Kloramfenikol pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* secara *in vitro*. Pembimbing 1: Erna Sulistyowati. Pembimbing 2: Reza Hakim

Pendahuluan: Terapi antibiotik yang irasional dapat meningkatkan risiko resistensi antibiotik. Daun *A.muricata* L. mengandung zat antimikroba dengan cara merusak membran sel bakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui daya hambat kombinasi ekstrak metanolik atau dekokta daun *A.muricata* L. dengan kloramfenikol terhadap *S.aureus* atau *E.coli* untuk mengurangi resistensi antibiotik.

Metode: Uji Zona Inhibisi kloramfenikol tunggal, ekstrak metanol daun *A.muricata* L. tunggal, dekokta daun *A.muricata* L. tunggal, kombinasi ekstrak metanol daun *A.muricata* L. dengan kloramfenikol dan kombinasi dekokta daun *A.muricata* L. dengan kloramfenikol pada *S.aureus* dan *E.coli*. menggunakan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test* (AZDAST) yang dimodifikasi dan analisa statistik dengan uji *Mann-Whitney* dengan tingkat signifikansi $p < 0.05$.

Hasil: Pada *S.aureus* kombinasi ekstrak metanol daun *A.muricata* L. dengan kloramfenikol dosis tinggi dan rendah menunjukkan peningkatan zona inhibisi berturut-turut ($30,0 \pm 1,0\text{mm}$; $25,0 \pm 0,0\text{mm}$), tetapi secara statistik tidak dapat dibedakan dari penggunaan tunggalnya. Sama halnya pada kombinasi dekokta *A.muricata* L. dengan kloramfenikol dosis tinggi dan rendah menunjukkan peningkatan zona inhibisi berturut-turut ($24,7 \pm 2,08\text{mm}$; $26,3 \pm 2,08\text{mm}$; $16,7 \pm 14,4\text{mm}$; $13,7 \pm 11,8\text{mm}$), tetapi secara statistik tidak dapat dibedakan dari penggunaan tunggalnya. Pada *E.coli* tidak menunjukkan peningkatan zona inhibisi pada kombinasi ekstrak metanol dan dekokta *A.muricata* L. dengan kloramfenikol dosis tinggi ($0,0 \pm 0,0\text{mm}$) dan ($12,0 \pm 0,0\text{mm}$; $11,7 \pm 1,1\text{mm}$).

Kesimpulan: Kombinasi ekstrak metanol atau dekokta daun *A.muricata* L. dengan kloramfenikol tidak meningkatkan daya hambat terhadap *S.aureus* dan *E.coli*.

Kata Kunci: *A.muricata* L., Kloramfenikol, *S.aureus*, *E.coli*, resistensi antibiotik

SUMMARY

Ahmad, Sonia Agustin E. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, January 2021. Antibacterial Combination Effect of Methanol Extract or Decoction *Annona muricata L.* Leaves With Chloramphenicol in *Staphylococcus aureus* and *Eschericia coli in vitro*. Supervisor 1: Erna Sulistyowati. Supervisor 2: Reza Hakim

Introduction: Irrational antibiotic therapy can increase the risk of antibiotic resistance. *A.muricata L.* leaves contain antimicrobial substances by damaging bacterial cell membranes. This study aims to determine the inhibition of the combination of methanolic extract or decoction of *A.muricata L.* leaves with chloramphenicol against *S.aureus* or *E.coli* to minimize antibiotic resistance.

Method: Single chloramphenicol inhibition zone test, single *A.muricata L.* leaf methanol extract, *A.muricata L.* single leaf decoction, a combination of *A.muricata L.* leaf methanolic extract with chloramphenicol and a combination of *A.muricata L.* leaf decoction with chloramphenicol on *S. aureus* and *E. coli*. using the modified Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST) method and statistical analysis using the Mann-Whitney test with a significance level of $p < 0.05$.

Result: On *S.aureus*, the combination of *A.muricata L.* leaf methanol extract with high and low doses of chloramphenicol showed an increase in the zone of inhibition respectively ($30.0 \pm 1.0 \text{mm}$; $25.0 \pm 0.0 \text{mm}$), but it was not statistically indistinguishable from single use. Similarly, the combination of *A.muricata L.* decoction with high and low doses of chloramphenicol showed an increase in the zone of inhibition respectively ($24.7 \pm 2.08 \text{mm}$; $26.3 \pm 2.08 \text{mm}$; $16.7 \pm 14.4 \text{mm}$; $13.7 \pm 11.8 \text{mm}$), but it was not statistically indistinguishable from single use. *E. coli* did not show an increase in the zone of inhibition in the combination of methanol extract and decoction *A.muricata L.* with high doses of chloramphenicol ($0.0 \pm 0.0 \text{mm}$) and ($12.0 \pm 0.0 \text{mm}$; $11.7 \pm 1.1 \text{mm}$).

Conclusion: The combination of methanol extract or decoction of *A.muricata L.* leaves with chloramphenicol did not increase inhibition against *S.aureus* and *E.coli*.

Keyword: *A.muricata L.*, chloramphenicol, *S.aureus*, *E.coli*, antibiotic resistance

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada negara berkembang, pasien yang dirawat di rumah sakit dan mendapatkan terapi antibiotik sebesar 30-80%. Penggunaan antibiotik yang irasional dan tanpa indikasi yang jelas akan menimbulkan resistensi pada antibiotik (Mahmudah, 2016). Dua juta penduduk Amerika Serikat terinfeksi bakteri yang resisten terhadap antibiotik dan setiap tahunnya 23.000 penduduk meninggal dunia (Desrini, 2015). Penelitian Antimicrobial Resistant in Indonesia (AMRIN-Study) di rumah sakit di temukan 81% *Escherichia coli* resisten terhadap antibiotik kloramfenikol (43%) (Kemenkes, 2011). Resistensi *Staphylococcus aureus* pada kloramfenikol di RSUD Dr. Moewardi tahun 2014 sebesar 23,6% (Kemenkes, 2015. Imaniah, 2015).

Strategi untuk menanggulangi resistensi antibiotik yaitu dengan menggunakan kombinasi antibiotik dan herbal yang memiliki senyawa antibakteri, untuk memperluas spektrum antibakteri dan mengurangi toksisitas (Aiyegoro *et al.*, 2009). Salah satu tanaman obat di Indonesia yang mengandung zat antimikroba yaitu ekstrak daun *Annona muricata* L. (Apriliana, 2016). Uji fitokimia ekstrak metanol daun *Annona muricata* L. terdapat senyawa aktif yaitu flavonoid, alkaloid dan polifenol sebagai antibiotik (Kurang, 2018). Infusa daun *Annona muricata* L. terdapat senyawa aktif flavonoid, polifenol dan alkaloid sebagai antibakteri. Flavonoid dan polifenol dapat merusak membran plasma pada bakteri dan alkaloid dapat merusak struktur dinding sel bakteri (Sari *et al*, 2010). Penelitian Rusmiyati *et al* (2014) didapatkan efek antibakteri ekstrak metanolik daun *Annona*

muricata L. terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi 25%. Selain itu pada penelitian Sari *et al* (2010) didapatkan efek antibakteri infusa daun *Annona muricata* L. terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* secara *in vitro*. Kombinasi herbal dan antibiotik dapat menghasilkan efek sinergistik, aditif atau efek antagonistik terhadap kinerja antibakteri (Kohanski *et al.*, 2010). Pada penelitian Asyarkia (2019) kombinasi ekstrak metanolik daun *Camelia Sinensis* dan antibiotik kloramfenikol dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Selain itu pada penelitian Kurniawan (2019) kombinasi ekstrak metanolik dan dekokta daun *Annona muricata* L dan antibiotik amoksisilin dapat meningkatkan daya hambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

Belum ada data efek antibakteri kombinasi *Annona muricata* L. dan kloramfenikol pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* secara *in vitro*. Sehingga perlu dilakukan penelitian kombinasi herbal daun *Annona muricata* L. dengan antibiotik kloramfenikol sebagai *adjuvant*.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Rumusan masalah penelitian ini antara lain:

1. Apakah ekstrak metanolik daun *Annona muricata* L. dapat meningkatkan daya hambat kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*?
2. Apakah dekokta daun *Annona muricata* L. dapat meningkatkan daya hambat kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*?

3. Bagaimana interaksi kombinasi ekstrak metanolik daun *Annona muricata* L. dan kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*?
4. Bagaimana interaksi kombinasi dekokta daun *Annona muricata* L. dan kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan antara lain:

1. Mengetahui daya hambat kombinasi ekstrak metanolik *Annona muricata* L. dan antibiotik kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.
2. Mengetahui daya hambat kombinasi dekokta *Annona muricata* L. dan antibiotik kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.
3. Mengetahui interaksi kombinasi ekstrak metanolik daun *Annona muricata* L. dan kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.
4. Mengetahui interaksi kombinasi dekokta daun *Annona muricata* L. dan kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah tentang pengaruh kombinasi daun *Annona muricata* L. dengan kloramfenikol terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efektivitas antibakteri kombinasi daun *Annona muricata* L. dengan kloramfenikol. Sehingga pembaca dapat mengetahui apakah daun *Annona muricata* L. dapat digunakan sebagai *adjuvant* atau sebaliknya harus dihindari ketika sedang mengonsumsi kloramfenikol sebagai terapi infeksi.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian ini adalah:

1. Kombinasi ekstrak metanol daun *Annona muricata* L. dengan kloramfenikol tidak meningkatkan daya hambat terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.
2. Kombinasi dekokta daun *Annona muricata* L. dengan kloramfenikol tidak meningkatkan daya hambat terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.
3. Kombinasi ekstrak metanol daun *Annona muricata* L. dengan kloramfenikol bersifat *not distinguishable* terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.
4. Kombinasi dekokta daun *Annona muricata* L. dengan kloramfenikol bersifat *not distinguishable* terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

7.2 Saran

Saran yang dapat dilakukan untuk meningkatkan penelitian ini:

1. Melakukan penelitian dengan dosis kloramfenikol dan herbal yang sesuai.
2. Melakukan penimbangan sampel antibiotik yang lebih akurat.
3. Mengurangi jumlah hole dalam 1 cawan petri disk sehingga didapatkan hasil clear zone yang lebih maksimal.
4. Melakukan penelitian analisa fitokimia dekokta dan ekstrak metanol daun *Annona muricata* L. secara lebih terstandar.

5. Melakukan penelitian lanjutan dengan meminimalisir terjadinya bias pada antibiotik, suhu yang digunakan, pelarut yang digunakan, dan simplisia yang digunakan.
6. Melakukan pembuatan larutan antibiotik kloramfenikol standar dengan pelarut yang tepat sesuai sifat kelarutan dari antibiotik.
7. Menggunakan kloramfenikol khusus untuk penelitian.
8. Melakukan uji *in vivo* untuk mengetahui respon kombinasi dari daun *Annona muricata* L. sebagai terapi tambahan.



DAFTAR PUSTAKA

- Adomi, P. O. 2006. Antibacterial activity of aqueous and ethanol extracts of the stem bark of *Alstonia boonei* and *Morinda lucida*. 1, pp. 50–53.
- Aiyegoro, A. O., Afolayan, A. J. & Okoh, A. I. 2009. In Vitro Antibacterial Activities of Crude Extracts of The Leaves of *Helichrysum longifolium* In Combination with Selected Antibiotics. *African J. Pharm. Pharmacol.* 3, 293-300.
- Akinyemi KO, Smith SI, Oyefolu AO, Coker AO. 2005. Multidrug resistance in *Sallmonella enterica serovar Typhi* isolated from patients with typhoid fever complication in Lagos, Nigeria. *Public Health.* 119: 321-7
- Apriliana, E., Syafira A.U. 2016. Ekstraksi Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Propionibacterium acnes*. *Majority*; 5(1):1-5.
- Ariyanti W. 2016. Pertumbuhan Bakteri *E. coli* dan *B. subtilis* pada Media Singkong, Ubi Jalar Putih, dan Ubi Jalar Kuning sebagai Substitusi Media NA. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Asyarkia, L. N., Hakim, R., Sulistyowati, E. 2019. Efek Antibakteri Kombinasi Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) Dan Kloramfenikol Pada Bakteri *Escherichia coli* Atau *Staphylococcus aureus* Secara *In Vitro*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*; 6(3)
- Bethesda, MD. 2017. Drug Information 2017. American Society of Health-System Pharmacists. p. 192

- Bolton. 2009. *Epidemiology and Transmission of Patogenic Escherichia coli*. Dublin: Ashtown Food Research Center, Cordination Action Food-Ct-2006-036256, Pathogenic *Escherichia coli* Network.
- Bowersox, J. 2007. *Experimental Staph Vaccine Broadly Protective in Animal Studies*. National Institute of Health.
- Brooks GF, Morse SA, Butel JS, Carroll KC, Mietzner TA. 2013. *Mikrobiologi kedokteran*. Edisi Ke-25. Jakarta: EGC.
- Che, C., Wang, Z. J., Sing, M., Chow, S., Wai, C. and Lam, K. 2013. Herb-Herb Combination for Therapeutic Enhancement and Advancement: *Theory, Practice and Future Perspectives*. pp. 5125–5141.
- Davis, W. W., & Stout, T. R. 1971. Disk plate method of microbiological antibiotic assay. *American Society for Microbiology*, 4.
- Deck, Daniel H., PharmD, and Winston, Lisa G., 2015. Tetracycline, Macrolides, Clindamycin, Chloramphenicol, Streptogramins, and Oxazolidinones dalam *Basic and Clinical Pharmacology* 13th Edition. Bertram G. Katzung and Anthony J. Trevor editor. Mc Graw Hill. California
- Desrini, Sufi. 2015. Resistensi Antibiotik, Akankah Dapat Dikendalikan ?. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*; 6(4):1-2
- Dowling, P. M., 2013. Chloramphenicol, Thiamphenicol, and Florfenicol. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, Fifth Edition. pp. 269–277.
- Drlica, K., Perlin, D., 2011. *Antibiotic Resistance Understanding and Responding to an Emerging Crisis*. FT Press: New Jersey.

- Dubreuil, J.D., 2002. *Escherichia coli* STb enterotoxin. *Microbiology*,143; 1783–1795.
- Eja, M.E., Arikpo, G.E., EnyIldoh, K.H., Ikpeme, E.M. 2011. An evaluation of the antimicrobial synergy of garlic (*Allium sativum*) and utazi (*Gongronema latifolium*) on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Malaysian Journal of Microbiology*. 7: 49-53.
- Elfidasari, D., 2011. Perbandingan Kualitas Es di Lingkungan Universitas Al Azhar Indonesia dengan Restoran Fast Food di Daerah Senayan dengan Indikator Jumlah *Escherichia coli* Terlarut. *Jurnal Al Azhar Indonesia Seri Sains dan Teknologi*, Vol.1.
- Eslava, C. F. Navarro-García, J.R. Czeczulin, I.R. Henderson, A. Cravioto, J.P.Nataro, Pet, 2009. An autotransporter enterotoxin from enteroaggregative *Escherichia coli*, *Infect. Immun.* 66; 3155–3163.
- Friambodo, B., Purnomo, Y., Dewi, Ariani R., 2017. Efek Kombinasi Amoksisilin dan Kloramfenikol terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*. *Journal of Islamic Medicine Research*. Vol. 1. p.12-20.
- Gagliotti, C., Balode, A., Baquero, F., Degener, J., Grundmann, H., Gür, D., *et al*, 2009. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* : bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009, pp. 1–5.
- Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J. and Barer, M., 2007. *Medical Microbiology*. Elsevier, China.

- Hadi, Usman, Kuntaman, Qibtiyah, Mariyatul, Paraton, Hari. 2013. Problem of Antibiotic Use and Antimicrobial Resistance in Indonesia: Are We Really Making Progress?. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*. 4. p 5-8.
- Harborne, J. B. 2006. *Metode Fitokimia. Cara modern menganalisa Tumbuhan*. Terjemahan Kosasih Patmawinata dn Iwang Soediro. Edisi ke 3. Bandung. Penerbit ITB
- Hardiningtyas, S.D. 2009. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Karang Lunak *Sarcophyton* sp. yang Difragmentasi dan Tidak Difragmentasi Di Perairan Pulau Pramuka, Kepulauan Seribu. SKRIPSI. FMIPA. IPB.
- Hidana, R., Hayati, M. A. F. 2014. Daya Hambat Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Eschericia coli*, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 11, 156-160.
- Hidayati, Suci N., Darmawi, Rosmaidar, Armansyah, T., Dewi, M., Jamin, F., Fakhrurrazi, 2016. Pertumbuhan *Escherichia coli* yang Diisolasi dari Feses Anak Ayam Broiler terhadap Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight. Walp). *Jurnal Medika Veterinaria*. Vol. 10. hlm. 101-104.
- Hilmanto, R. 2011, Indikator Ekologi Pada Waktu Tanam sebagai Inovasi Masyarakat Lokal dalam Menghadapi Dampak Negatif Perubahan Iklim. <http://Ejurnal.bppt.co.id/>, diakses pada tanggal 17 Desember 2020.

- Ho, W.Y., and Chew, C.H., 2014. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on Mannitol Salt Agar. *American Society for Microbiology (ASM)'s MicrobeLibrary*.
- Hwang, J. H., Choi, H., Woo, E. and Lee, D. G., 2013. Antibacterial Effect of Amentoflavone and Its Synergistic Effect with Antibiotics. 23: 953–958.
- Imaniah, BA. 2015. Peta Kuman dan Resistensinya terhadap Antibiotik pada Penderita Infeksi Saluran Kemih (ISK) di RSUD Dr. Moewardi Thn.2014. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Irwanto. 2010. Ekstraksi Menggunakan Proses Infudasi, Maserasi dan Perkolasi. Jakarta
- Jawetz, E, Melnick, J, Aldenberg E., 2013. *Medical Microbiology Twenty-Sixth Edition*. the McGraww-Hill Companies. United State
- Juniarta, I. 2018. Pengembangan Model Klasifikasi dan Penetapan Kadar Fenolat Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Varietas Lokal dan Ratu Menggunakan Nir Kemometrik. *Farmasi*. Jember; hal: 6-9.
- Karch, H., 2001. The role of virulence factors in enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) associated hemolytic uremic syndrome, *Semin. Thromb. Hemost.* 27; 207–214.
- Kariuki S, Revathi G, Muyodi J, Mwituri J, Munyalo A, Mirza S, *et al.* 2004. Characterization of multidrug-resistant typhoid outbreaks in Kenya. *J Clin Microbiol.* 42: 1477-82
- Katzung, Bertram G. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Ed. 12, Vol.2. EGC. Jakarta

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Kemenkes. Jakarta

Kemenkes Republik Indonesia. 2015. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.8 Thn.2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Jakarta.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. Peningkatan Pelayanan Kefarmasian dalam Pengendalian Resistensi Antimikroba Apoteker Ikut Atasi Masalah Resistensi Antimikroba, (April), pp. 1–6. Available at: <http://www.depkes.go.id/article/view/17111500002/peningkatan-pelayanan-kefarmasian-dalam-pengendalian-resistensi-antimikroba-apoteker-ikut-atasi-masa.html>.

Kiswandono, Agung Abadi. 2011. Skrining Senyawa Kimia dan Pengaruh Metode Maserasi dan Refluks pada Biji Kelor (*Moringa oleifera*, Lamk) terhadap Rendemen Ekstrak yang dihasilkan. Universitas Prima Indonesia (UNPRI), Medan.

Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., and Collins, J. J. 2010. How Antibiotics Kill Bacteria: From Targets to Networks. *Nature Reviews Microbiology*. 8 : p. 423-425.

Kumar A., Zarychanski R., Light B., Parrillo J., Maki D., Simon D., *et al.* 2010. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 38:1773–85

- Kurang, Y. R., Adang, B. 2018. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) Dengan Metode 1,1-Difenil-2-Pikrylhidrazyl (Dpph). Program Studi Kimia, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tribuana Kalabahi. 23(01): 567 – 574.
- Kurniasih, N., Kusmyati, M., Nurhasanah., Sari, P.R., Wafdan, R. 2015. Potensi Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis), Dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe Pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. IX(1).
- Kurniawan, D., Hakim, R., Sulistyowati, E. 2019. Efek Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanolik Atau Dekokta Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Dengan Amoksisilin Pada Bakteri *Staphylococcus aureus* Atau *Escherichia coli* Secara *In Vitro*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*; 6(3)
- Kusumaningrum, A., Widiyaningrum, P., Mubarak, I. 2013. Penurunan Total Bakteri Daging Ayam dengan Perlakuan Perendaman Infusa Dedaunan Salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal MIPA*. Universitas Negeri Semarang .36: p. 14-19.
- Kusumawati, DA. Riandiansyah, R. Yahya, A. 2019. Efek Kombinasi Ekstrak Metanolik Lengkuas (*Alpinia Galanga*) dengan Amoxicillin, Chloramphenicol atau Cotrimoxazole terhadap daya hambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*. Malang. FK UNISMA.

- Lee K, Yong D, Yum JH, Lim YS, Kim HD, Lee BK, Chong Y. 2004. Emergence of Multidrug-resistant *Salmonella enterica serovar Typhii* in Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 41305
- Li, X-Z. & Nikaido, H., 2009, Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria: an Update, *Drugs*, 69, 1555–1623.
- Mahmudah, F., Sumiwi, A.S., Hartini, S. 2016. Studi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan ATC/DDD dan DU 90% di Bagian Bedah Digestif di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*; 5(4):293-298.
- Mardiana, L. Ratnasari, J. 2011. Ramuan & Khasiat Sirsak. *Penebar Swadaya*; Jakarta.
- Martinez J.A., Cobos-Trigueros N., Soriano A., Almela M., Ortega M., Marco F., *et al.* 2010. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 54:3590–6
- Mohanty S., Renuka K., Sood S., DAS BK, Kapil A. 2006. Antibiogram pattern and seasonality of *Salmonella serotypes* in a North Indian tertiary care hospital. *Epidemiol Infect.* 14:1-6
- Najlah, F.L. 2010. Efektivitas ekstrak daun jambu biji daging buah putih (*Psidium guajava* Linn) pada konsentrasi 5%, 10%, dan 15% terhadap zona radikal bakteri *Staphylococcus aureus*. Skripsi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

- Neu, H.C. and T.D., Gootz, 2001. Antimicrobial Chemotherapy. In: Baron, S. (eds.), "Medical Microbiology". 5 th ed. Galvestone : The University of Texax Medical Branch.
- Ningsih, R.D., Kartika D, dkk. 2016. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Serta Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri. Molekul. Vol 11 NO.1 ; 101-111
- O'Neil, M.J. (ed.). *The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologica*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2013., p. 367
- Parraton, H., 2017. 2017-Progress towards antimicrobial resistance containment and control in Indonesia. pp. 31–35.
- Parsot, C., 2005. *Shigella sp* and enteroinvasive *Escherichia colipathogenicity* factors. *FEMS Microbiology Letters*, 252:11–18.
- Paul M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S., Leibovici L. 2014. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactamaminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD003344
- Perva-Uzunalić, A., Škerget, M., Knez, Ž., Weinreich B., Otto, F., Grúner Sabine. 2010. Extraction of active ingredients from green tea (*Camellia sinensis*): Extraction efficiency of major catechins and caffeine. *Food Chemistry, Elsevier*. 96:597-605. 2006.29.
- Pomalingo, SM. 2014. Uji Daya Hambat Ekstrak Metanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. Other thesis, Universitas Negeri Gorontalo.

- Pratama, M.A.M., Airlangga, H., Arfarita Novi. 2016. Aktivitas Hambatan Dekokta Daun Salam (*Syzhigium polyanthum*) terhadap Bakteri Oportunistik Penyebab Diare: *Escherichia coli* dan *Salmonella spp* secara in vitro. *Jurnal Bio Complementer Medicine*. 3(1).
- Pratiwi, S. T. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Erlangga. Jakarta.
- Prescott, L.M., Harley, J.P Klein D.A. 2008. *Microbiology*, William C. Brown Publishers, Dubuque, IA, USA pp. 415–476.
- Purnamaningsih, Nur Aini, Kalor, H., Atun, S., 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhizha*) terhadap Bakteri *Escherichia coli* ATCC 11229 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Jurnal Penelitian Saintek*. Vol. 22. hlm. 140-147.
- Purwoko. T., 2007. *Fisiologi Mikroba*. Bumi Aksara. Jakarta.
- Rather, I. A., Kim, B., Bajpai, V. K. and Park, Y. 2017. Self-medication and antibiotic resistance : Crisis , current challenges , and prevention. *Saudi Journal of Biological Sciences*. King Saud University, 24, pp. 808–812.
- Redha, A. (2013). Efek Lama Maserasi Bubuk Kopro Terhadap Rendemen, Densitas, dan Bilangan Asam Biodiesel yang Dihasilkan dengan Metode Transesterifikasi In Situ.
- Retnani, Vianandra And Prajoko, Yan Wisnu. 2011. *Pengaruh Suplementasi Ekstrak Daun Annona Muricata Terhadap Kejadian Displasia Epitel Kelenjar Payudara Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi 7, 12 Dimethylbenz[A]Anthracene*. Undergraduate Thesis, Faculty Of Medicine.

- Risandiansyah, Rio. 2016. Induction of Secondary Metabolism Across Actinobacterial Genera [Tesis]. Department of Medical Biotechnology Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences Flinders University, South Australia
- Rusmiyati, I. Husain, DR. Alam, G. 2014. Bioaktivitas Ekstrak Metanol Daun Muda Sirsak *Annona muricata* L. sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Propionibacterium acnes*. Universitas Hasanuddin. Makassar
- Sally S. 2010. *Introductory Clinical Pharmacology*. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.USA.
- Santhoshkumar, Muthu., Durairaj, Brindha. 2015. Evaluation of antioxidant and free radical scavenging activity of *Annona muricata*. *European Journal of Experimental Biology*. 5(3):39-45
- Sari, D.Y., Djannah, N.S., Nurani, H.L. 2010. Uji Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) secara in vitro Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Escherichia coli* ATCC 35218 Serta Profil Kromatografi Lapis Tipisnya. *Jurnal Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Ahmad Daulan*; 4(3):144-239.
- Sarker, S.D., Zahid, Latif, Alexander, I Gray. 2006. *Methods in Biotechnology: Natural Products Isolation* 2nd ed. Human Press, New Jersey.
- Simbala, H., 2009. The Analysis of alkaloid compounds of some medicinal vegetations as the active materials of phyto-pharmaca.. *Pacific Journal*, Vol.1 (4); 489-494.

- Soo, P., Yap, X., Yiap, B. C., Ping, H. C., Hua, S. and Lim, E. 2014. Essential Oils, A New Horizon in Combating Bacterial Antibiotic Resistance. pp. 6–14.
- Sudirman, T. A., 2014. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara in vitro.
- Syahrurachman, dkk. 2010. *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Binarupa Aksara Publishers. Jakarta.
- Tamma P.D., Cosgrove S.E., Maragakis L.L. 2012. Combination therapy for treatment of infections with Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 25:450–70
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*, Ed.6. Jakarta. PT. Elex Media Komptindo
- Tuna, R.M., Kepel, J.B., Leman, A.M. 2015. Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Ilmiah Farmasi*; 4(4): 65-70.
- Whittam, T.S., Donnenberg, M.S., 2011. Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *J. Clin. Invest.* 107;539–548.
- WHO. 2013. Antibiotic Resistance Threats in the United States. USA: US Department of Health and Human Services. World Health Organization Halaman 13. USA .
- Winarto W. P., 2004. *Memfaatkan Bumbu Dapur untuk Mengatasi Aneka Penyakit*. Jakarta: Agromedia Pustaka.

Yenny dan Elly, Herwana. 2007. Resistensi dari Bakteri Enterik : Aspek Global terhadap Antimikroba. *Universa Medica*. 26:1

