



**Efek Kombinasi Amoksisilin dengan Obat Herbal
Terstandar Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) terhadap
Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus
aureus***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Faiqo Nabila

21601101108

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**



**Efek Kombinasi Amoksisilin dengan Obat Herbal
Terstandar Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) terhadap
Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus
aureus***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Faiqo Nabila

21601101108

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**



**Efek Kombinasi Amoksisilin dengan Obat Herbal
Terstandar Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) terhadap
Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus
aureus***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Faiqo Nabila

21601101108

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**

RINGKASAN

Faiqo N, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Juli, 2022. Interaksi Obat Herbal Terstandar Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) Dengan Amoksisilin Terhadap Penghambatan *Staphylococcus aureus*. Pembimbing 1: Noer Aini, Pembimbing 2: Rio Risandiansyah

Pendahuluan: Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) memiliki senyawa aktif yang bersifat antibiotik dari golongan *flavonoid*, *terpenoid*, *alkaloid*, dan *saponin* serta tersedia dalam bentuk Obat Herbal Terstandarisasi (OHT). Penelitian sebelumnya melaporkan interaksi sinergistik antara ekstrak metanolik meniran dengan amoksisilin terhadap bakteri *S.aureus*, namun kombinasi OHT meniran dengan amoksisilin terhadap *S.aureus* belum ada sehingga perlu diteliti.

Metode: Penelitian ekperimental *in vitro* dengan tujuh kali pengulangan dalam dua waktu berbeda. Kandungan bahan dalam OHT meniran diukur dengan metode fitokimia. Efek antibiotik diuji dengan metode difusi cakram *Kirby-Bauer* dan jenis interaksi antar kelompok dinilai dengan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST)*. Hasil dianalisa dengan *One-way ANOVA* dan $p < 0.05$ dianggap signifikan.

Hasil: Uji fitokimia larutan OHT menunjukkan adanya senyawa *flavonoid*, *tannin*, *phenolic*, dan *saponin*. Pada OHT meniran tidak didapatkan zona bening pada *S. aureus*. Kombinasi amoksisilin dengan OHT meniran konsentrasi 220, 440, dan 880 ppm menghasilkan zona hambat sebesar 28.96 ± 1.48 ; 31.42 ± 2.07 dan 26.39 ± 0.64 mm, sedangkan pada amoksisilin tunggal adalah 27.84 ± 1.91 , dan amoksisilin *double disk* 28.07 ± 0.44 . Hal ini menunjukkan peningkatan secara signifikan pada konsentrasi 440 ppm, dan penurunan signifikan daya hambat pada dosis konsentrasi 880 ppm.

Kesimpulan: Interaksi OHT meniran dengan amoksisilin *not distinguishable* pada 220 ppm, potensiasi pada 440 ppm, dan antagonis pada 880 ppm.

Kata Kunci: *Phyllanthus niruri L.*, Amoksisilin, OHT, AZDAST, Hasil interaksi.

SUMMARY

Faiqo N, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, July 2022. The Interaction Of Standardized Herbal Drug Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) With Amoxicillin On The Inhibition Of *Staphylococcus aureus*. Supervisor 1: Noer Aini, Supervisor 2: Rio Risandiansyah

Background: Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) has antibacterial active compounds from the *flavonoid*, *terpenoid*, *alkaloid*, and *saponin* groups and is available in the form of Standardized Herbal Medicines (OHT). Previous studies reported a synergistic interaction between meniran methanolic extract and amoxicillin against *S. aureus* bacteria, but the combination of meniran OHT with amoxicillin against *S. aureus* does not yet exist, so it needs to be investigated.

Method: In experimental research *in vitro* with seven repetitions at two different times, The content of the ingredients in the OHT meniran was measured by the phytochemical method. The antibacterial effect was tested by the Kirby-Bauer disc diffusion method and the type of interaction between groups was assessed by the Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST) method. One-way ANOVA analyzed the results, and $p < 0.05$ was considered significant.

Result: A phytochemical test of the OHT solution showed the presence of flavonoid compounds, tannins, phenols, and *saponins*. In meniran OHT, there was no clear zone for *S. aureus*. The combination of amoxicillin with OHT meniran concentrations of 220, 440, and 880 ppm resulted in an inhibition zone of 28.96 ± 1.48 ; 31.42 ± 2.07 , and 26.39 ± 0.64 mm, while in single disk amoxicillin it was 27.84 ± 1.91 , and in double disk amoxicillin it was $28.070.44$. This shows a significant increase at a concentration of 440 ppm and a significant decrease in inhibitory power at a concentrated dose of 880 ppm.

Conclusion: The interaction of meniran OHT with amoxicillin was not distinguishable at 220 ppm, potensiasi at 440 ppm, and antagonistic at 880 ppm.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif yang dapat hidup sebagai organisme komensal pada kulit, hidung dan tenggorokan (Ryu *et al.*, 2014). Sekitar 30% bakteri *Staphylococcus aureus* berkoloni di nares anterior pada manusia dan bersifat asimtomatik selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan pada selaput lender (Sakr *et al.*, 2018). *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan berbagai infeksi pada manusia, seperti infeksi kulit, gastroenteritis, dan infeksi saluran kemih yang pengobatannya menggunakan antibiotik (Thomer *et al.*, 2016).

Antibiotik yang digunakan untuk pengobatan infeksi ringan seperti pada umumnya adalah amoksisilin (Akhavan *et al.*, 2021). Amoksisilin termasuk antibiotik berspektrum luas dan bersifat bakterisidal (membunuh bakteri) pada bakteri gram positif dan gram negative (Akhavan *et al.*, 2021). Uji antibakteri amoksisilin menunjukkan bahwa amoksisilin pada konsentrasi 30 ppm mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* sebesar 14 mm (Mardiah, 2019). Berdasarkan standar zona hambat dari *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), amoksisilin menunjukkan tingkat intermediet terhadap *Staphylococcus aureus* (Maida, 2019). Untuk itu perlu dilakukan penelitian untuk meningkatkan kinerja amoksisilin.

Salah satu solusi untuk meningkatkan kerja antibiotik dapat dilakukan dengan penambahan adjuvant tanaman herbal seperti meniran (*Phyllanthus niruri L.*) (Praseno, 2001). Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Susilo dan Putri (2019) didapatkan hasil sinergis pada perhitungan daya hambat ekstrak metanolik meniran dengan kombinasi amoksisilin terhadap *Staphylococcus aureus*, dan didapatkan

hasil antagonis pada *Escherichia coli*. Hal tersebut terjadi karena meniran memiliki senyawa *flavonoid*, *terpenoid*, dan *alkaloid* yang diduga berfungsi sebagai antibiotik (Bagalkotkar *et al.*, 2006).

OHT meniran yang digunakan merupakan obat herbal yang memiliki khasiat untuk meningkatkan daya tahan tubuh. OHT tersebut belum diketahui secara pasti isi kandungannya. Kandungan senyawa aktif pada tanaman dapat berbeda karena suhu, waktu pemanenan, unsur hara dan pengolahan, sehingga dapat meningkatkan atau menurunkan kandungan senyawa aktif dibandingkan lainnya (Sumarno, 2000). Interaksi yang dihasilkan dapat berbeda dibandingkan dengan simplisia. Maka penelitian mengenai efek kombinasi OHT dengan antibiotik perlu dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Senyawa aktif apa yang terkandung dalam OHT meniran ?
2. Bagaimana efek OHT meniran terhadap *Zone of Inhibition (ZOI) Staphylococcus aureus*?
3. Bagaimana efek kombinasi Amoksisilin dengan OHT Meniran terhadap *Zone of Inhibition (ZOI) Staphylococcus aureus*?
4. Bagaimana jenis interaksi kombinasi Amoksisilin dengan OHT Meniran terhadap *Staphylococcus aureus* berdasarkan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST)*?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui senyawa aktif yang terkandung dalam OHT meniran.
2. Mengetahui *Zone of Inhibition (ZOI)* OHT Meniran terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.
3. Mengetahui *Zone of Inhibition (ZOI)* kombinasi Amoksisilin dengan OHT

Meniran terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

4. Mengetahui jenis Interaksi kombinasi Amoksisilin dengan OHT Meniran terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* berdasarkan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST)*

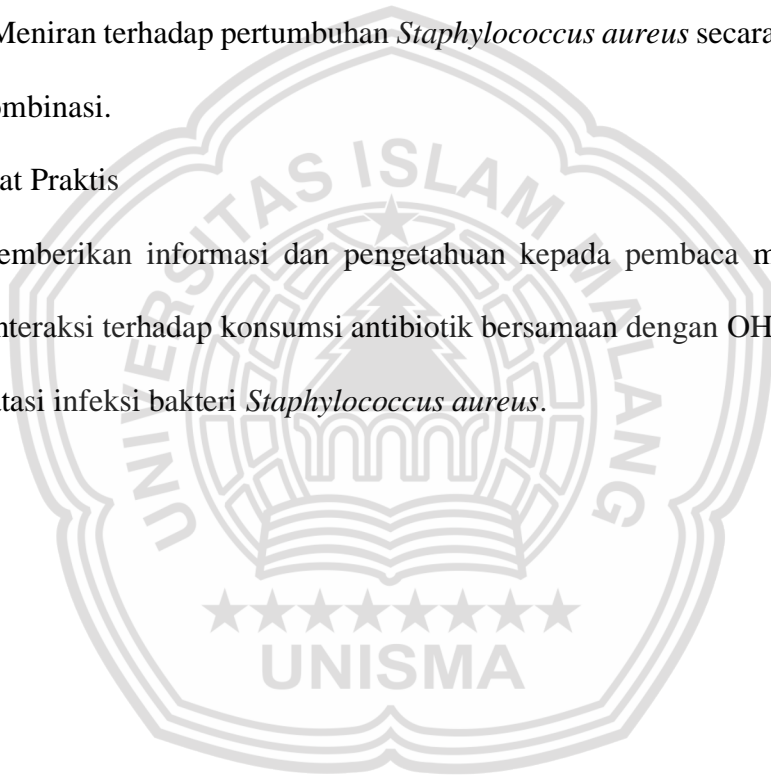
1.4 Manfaat

1. Manfaat Teoritis

Memberikan landasan ilmiah *Zone of Inhibition (ZOI)* Amoksisilin dan OHT Meniran terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara tunggal dan kombinasi.

2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi dan pengetahuan kepada pembaca mengenai jenis interaksi terhadap konsumsi antibiotik bersamaan dengan OHT dalam mengatasi infeksi bakteri *Staphylococcus aureus*.



BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisa data dan pembahasan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. OHT meniran memiliki senyawa *flavonoid*, *phenolic*, *tannin*, dan *saponin*
2. OHT meniran konsentrasi 220, 440 dan 880 ppm tidak memiliki daya hambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.
3. Jenis interaksi kombinasi amoksisilin dengan OHT meniran konsentrasi 220 ppm adalah *Not Distinguishable*, konsentrasi 440 ppm adalah potensiasi, dan konsentrasi 880 ppm antagonis.

7.2 Saran

Adapun saran untuk mengembangkan dan meningkatkan penelitian ini kedepannya adalah:

1. Melakukan uji fitokimia kuantitatif untuk mengetahui kadar senyawa aktif pada OHT meniran.
2. Melakukan uji *in silico* untuk melihat interaksi antar molekul senyawa pada OHT meniran dengan amoksisilin.
3. Melakukan uji OHT meniran dengan pelarut metanol dengan konsentrasi lebih dari 12.5×10^3 ppm.

Daftar Pustaka

- Achmad A. 2016. Efektivitas Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia*) dan Buncis (*Phaseolus vulgaris*) untuk Penurunan Kadar Gula Darah dan AUC (Area Under Curve). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, **2**(1), 25-29.
- Adamczak, A., Ożarowski, M., & Karpiński, T. M. 2019. Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants. *Journal of clinical medicine*, **9**(1): 109. <https://doi.org/10.3390/jcm9010109>
- Adrianto D, Kumala S, Indrawati T. 2021. Pengembangan Sediaan Gel Antijerawat Kombinasi Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L) dan Ekstrak Daun Sirsak (*Annoni muricata* L). *Jurnal Sosial Sains*, **1**(11), 1-367.
- Adzhar, M E H. 2020. Efek Penambahan Fraksi Polar Ekstrak Metanolik (*Phyllanthus niruri* L) pada Amoksisilin atau Kloramfenikol Terhadap Daya Hambat pada *S. aureus* atau *E. Coli*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*.
- Afifurrahman, A., Samadin, K. H., & Aziz, S. 2014. Pola Kepekaan Bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap Antibiotik Vancomycin di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, **46**(4): 266-270.
- Afsiyura, F. 2019. Efek Penambahan Fraksi Semi Polar (F19-23) Ekstrak Metanolikmeniran (*Phyllanthus niruri*) Terhadap Daya Hambat Amoxicillin Dan Chloramphenicol Pada *Staphylococcus Aureus* Dan *Escherichia Coli*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, **6**(3).
- Agustin, O. A., & Fitrianiingsih, F. 2020. Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan Di Apotek X Jambi. *Electronic Journal Scientific of Environmental Health And Disease*, **1**(1).
- Akhavan, B.J, Khanna, N.R., Vijhani, P. 2021. Amoxicillin. In: StatPearls. Treasure Island StatPearls Publishing.
- Arabski, M., Węgierek-Ciuk, A., Czerwonka, G., Lankoff, A., & Kaca, W. 2012. Effects of saponins against clinical *E. coli* strains and eukaryotic cell line. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*.
- Archer, Gordon L. 1998. *Staphylococcus aureus* : A Well–Armed Pathogen. *Clinical Infectious Diseases*, **26**(5): 1179–1181. doi:10.1086/520289
- Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. 2006. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. *J Pharm Pharmacol*. Dec;**58**(12):1559-70. doi: 10.1211/jpp.58.12.0001. PMID: 17331318.

- Bhargav HS, Shastri SD, Poornav SP, Darshan KM, Nayak MM. 2016. Measurement of the Zone of Inhibition of an Antibiotic, IEEE 6th International Conference on Advanced Computing (IACC). 409-14,
- BPOM. 2006. "Serial Data Ilmiah Terkini Tumbuhan Obat 'Meniran.'" http://perpustakaan.litbang.kemkes.go.id/ucs/index.php?p=show_detail&id=12892 (June 18, 2021).
- Calixto, J. B., Santos, A. R., Filho, V. C., & Yunes, R. A. 1998. A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Medicinal research reviews*, **18**(4), 225-258.
- Carroll, k.c., morse, s.a., mietzner, t., miller, s. 2016. jawetz, melnick and adelberg's medical microbiology 27th edition. mc graw hill education.
- Cheung, G. Y., Bae, J. S., & Otto, M. 2021. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, **12**(1): 547-569.
- Desiana KH. 2016. Daya Antibakteri Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* linn) Terhadap Bakteri *Enterococcus faecalis*. *Conservative Dentistry Journal*. **6**(2).
- Desiana, K. H. 2016. Daya Antibakteri Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* linn) Terhadap Bakteri *Enterococcus faecalis*. *Conservative Dentistry Journal*, **6**(2).
- Dewangga, V. S., & Qurrohman, M. T. 2019. Potensi Antibakteri Ekstrak Etanol Herba Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* linn.) Dalam Menghambat Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*. 144-150.
- Ditjen POM, 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Dwary, A.F., Faisal, F., & Risandiansyah R. 2020. Efek Penambahan Fraksi Semi-Polar (F20-F26) Ekstrak Metanolik Tapak Liman Terhadap Daya Hambat Amoksisilin Atau Kloramfenikol Pada *Staphylococcus Aureus* Atau *Escherichia Coli*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*. **7**(1).
- Farha AK, Yang QQ, Kim G, Li HB, Zhu F, Liu HY, et al. 2020. Tannins as an alternative to antibiotics. *Food Bioscienc*.
- Gillespie RJ, Paul. 2001. *Chemical Bonding and Molecular Geometry*. Oxford University Press, London.
- Gitawati, R. 2008. Interaksi obat dan beberapa implikasinya. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 18.

- Sakr, A., Brégeon, F., Mège, J. L., Rolain, J. M., & Blin, O. 2018. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Frontiers in microbiology*, 9, 2419. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419>
- Górniak I, Bartoszewski R, Króliczewski J. 2019. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant *flavonoids*. *Phytochemistry Review*, 241–72.
- Hanifati SY, Aini N, & Risandiansyah R. 2021. Efek Pemberian Kombinasi Jamu Tapak Liman (*Elephantopus Scaber* L.) Dengan Amoksisilin Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(1).
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia*. Edisi ke-2. Padmawinata K, Soediro I, penerjemah. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Terjemahan dari: *Phytochemical Methods*.
- [Harris, L. G., Foster, S. J., & Richards, R. G. 2002. An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review. *Eur Cell Mater*, 4\(3\): 100-20.](#)
- Hidanah, S., Sabdoningrum, E. K., Wahyuni, R. S., Dewi, A. R., & Safitri, E. 2018. Effectiveness of Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) as antibacterial for Antibiotics Resistance Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Journal of Tropical and Infectious Disease*, 7(2): 33-39.
- Husna, C. A. 2018. Peranan protein adhesi matriks ekstraselular dalam patogenitas bakteri *Staphylococcus aureus*. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 4(2): 99-110.
- Indijah, S. W., & Fajri, P. 2016. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi: Farmakologi. *Kementerian Kesehatan RI. Jakarta*.
- Iswary, D. A. F. 2019. Efek Penambahan Fraksi Polar F24-F28 ekstrak Metanol Meniran (*Phyllanthus Niruri*) Terhadap Daya Hambat Amoksisilin Dan Kloramfenikol Pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(3)
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. 2017. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3):300–305.
https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15
- Kardinan, agus dan Rahnat, Fauzi K. 2004. Meniran Penambahah Daya Tahan Tubuh Alami. *Agromedia*

- Katuuk RH, Wanget SA, & Tumewu P. 2019. Pengaruh Perbedaan Ketinggian Tempat Terhadap Kandungan Metabolit Sekunder Pada Gulma Babadotan (*Ageratum conyzoides* L.). In *COCOS*, **1**(4).
- Kaur, N., Kaur, B., & Sirhindi, G. 2017. Phytochemistry and pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: a review. *Phytotherapy research*, **31**(7), 980-1004.
- Kaur, S. P., Rao, R., & Nanda, S. 2011. Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *Int J Pharm Pharm Sci*. **3**(3): 30-7.
- Kong, E. F., Johnson, J. K., & Jabra-Rizk, M. A. 2016. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Enemy amidst Us. *PLoS pathogens*, **12**(10), e1005837. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005837>
- Liu G. Y. 2009. Molecular pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infection. *Pediatric research*. **65**(5 Pt 2): 71-77. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dc44d>
- Lu, T., & DeLeo, F. R. 2015. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* in Humans. *Human Emerging and Re-emerging Infections: Viral and Parasitic Infections*. 711-748.
- Maida, S., Lestari, K. 2019. Aktivitas Antibakteri Amoksisilin Terhadap Bakteri Gram Positif Dan Bakteri Gram Negatif. *Jurnal Pijar Mipa*
- Mao, X., Wu, L. F., Guo, H. L., Chen, W. J., Cui, Y. P., Qi, Q., ... & Zhang, L. Z. 2016. The genus *Phyllanthus*: an ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Mardiah. 2017. Uji Resistensi *Staphylococcus aureus* Terhadap Antibiotik, Amoxillin, Tetracyclin dan Propolis. *Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan*, **8**(16). 1-6
- Mikłasińska-Majdanik M, Kępa M, Wojtyczka R D, Idzik D, & Wąsik T J. 2018. Phenolic compounds diminish antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* clinical strains. *International journal of environmental research and public health*. **15**(10). 2321.
- Nisar, M. F., He, J., Ahmed, A., Yang, Y., Li, M., & Wan, C. 2018. Chemical Components and Biological Activities of the Genus *Phyllanthus*: A Review of the Recent Literature. *Molecules (Basel, Switzerland)*. **23**(10): 2567. <https://doi.org/10.3390/molecules23102567>
- Nugrahani R, Andayani Y, Hakim A. 2017. Skrining Fitokimia dari Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) dalam Sediaan Serbuk. *Procedia Kimia*. **7**;1(1)

- Nuryadi, N., Astuti, T. D., Sri Utami, E., & Budiantara, M. 2017. Dasar-Dasar Statstik Penelitian.
- Obiagwu, I.N., Okechalu, O.B., Njoku, M.O. 2011. Studies on antibacterial effect of the leaves of *Phyllanthus niruri* on some enteric pathogens. *Nigerian Journal of Biotechnology*. 23
- Parwata, M. O. A. 2016. Obat Tradisional.
- Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 32 Tahun 2019 Tentang Persyaratan Keamanan Dan Mutu Obat Tradisional
- Puspita, N. A. 2015. *Isolation and characterisation of medicinal compounds from Phyllanthus Niruri L* (Doctoral dissertation, University of Salford).
- Putri, I. A. 2019. Efek Daya Hambat Kombinasi Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri*) dengan Antibiotik Amoksisilin, Kloramfenikol dan Kotrimoksazol terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. 6(3).
- Rakhma, N.A., Fadli, Z., Risandiansyah, R 2020. Efek Penambahan Fraksi Semi Polar (F15-F19) Ekstrak Metanol Tapak Liman Pada Daya Hambat Amoksisilin dan Kloramfenikol Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. 8(1).
- Reygaert W. C. 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*. 4(3): 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Riedel, Stefan, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner, and Steve Miller. 2019. *Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology 28 E*. 28th ed. McGraw Hill Professional.
- Rivai, H., Septika, R., & Boestari, A. 2017. Karakterisasi ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) dengan analisa fluoresensi. *Jurnal Farmasi Higea*. 5(2): 127-136.
- Riyani, A., Adawiah. 2015. Ekstraksi Flavonoid metode Soxhletasi dari batang pohon pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) dengan berbagai jenis pelarut. Prosiding Simposium Nasional Inovasi dan Pembelajaran Sains.
- Ryu, S., Song, P. I., Seo, C. H., Cheong, H., & Park, Y., 2014. Colonization and infection of the skin by *S. aureus*: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides. *International journal of molecular sciences*. 15(5): 8753–8772. <https://doi.org/10.3390/ijms15058753>

- [Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. 2009. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 8\(1\):111-8. doi: 10.1517/14740330802527984. PMID: 19236222.](#)
- Sanders, Erin R. 2012. Aseptic Laboratory Techniques: Plating Methods. *J. Vis Exp.* (63): 3064
- Sani, Aluwi. 2003. Kliren dan Volume Distribusi Obat .*Jurnal ilmu kefarmasian indonesia* ISSN 1693-1831, VOL. 1 NO 2 september 2003.
- Santri, R.A., Fadli, Z., & Risandiansyah, R. 2020. Efek Pemberian Kombinasi Obat Herbal Terstandar *Phyllanthus niruri* L. dengan Chloramphenicol terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine.* 7(2).
- Shilpa, V.P., Muddukrishnaiah, K., Thavamani, B.S., Dhanapal, V., Arathi, K.N., Vinod, KR, et al. 2018. In vitro immunomodulatory, antifungal, and antibacterial screening of *Phyllanthus niruri* against to human pathogenic microorganisms. *Environmental Disease,* 3(3), 63.
- Sudirman, A., & Juniarti, D. E. 2016. Daya Antibakteri Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* linn) Terhadap Bakteri *Enterococcus faecalis* (Antibacterial Activity Of *Phyllanthus niruri* linn Extract Against *Enterococcus faecalis* Bacteria). *Conservative Dentistry Journal.* 6(2): 41-46.
- Suharyani I, Susilo R, Salsabila D, Nurcholisah N, Septiyati T, & Rahmasari Y. 2019. Modifikasi Struktur Amoksisilin Dan Uji Aktivitasnya Sebagai Antibakteri Secara In Vitro: Review: Modification Of Amoksisilin Structure And It's In-Vitro Antibacterial Activity. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian,* 7(2), 101-108.
- Susilo, W.A., Zainul, F.M., Risandiansyah, R. 2019. Efek Penambahan Fraksi Semi Polar Ekstrak Metanolik Herba *Phyllanthus niruri*, L. terhadap Daya Hambat Amoxicillin dan Chloramphenicol pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Kedokteran Komunitas*
- Taylor., T.A., Unakal, C.G. 2020. *Staphylococcus Aureus*. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>
- Thomer, L., Schneewind, O., Missiakas, D. 2016. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease,* 11: 343-364.
- Tortora GJ. *Microbiology an introduction.* Tortora GJ, Funke BR, Case CL, editors. Pearson Education. 2019

- Trivena, V. 2018. Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dan Daun Urang-aring (*Eclipta alba* (L.) L.) Menggunakan Metode DPPH.
- Wayne, PA. 2008. CLSI document M31-A3.: Clinical and Laboratory Standards Institute. Edition AS.
- WHO. 2016. The Burden of Health Care Associated Infection Worldwide A Summary.
- Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., & Ren, L. 2015. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Current medicinal chemistry*, **22**(1), 132-149.
- Yasmin, F., Risandiansyah, R., & Aini, N. 2020. Efek Penambahan Fraksi Polar F29-F32 Ekstak Metanolik Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap Daya Hambat Chloramphenicol dan Amoxicillin pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, **7**(1).
- Yaumi, V., 2019. Efek Kombinasi Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) dengan Antibiotik Amoxicillin, Chloramphenicol dan Cotrimoxazole terhadap Daya Pertumbuhan Bakteri *S. aureus* dan *E. coli* secara In Vitro. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, **6**(3)
- Zango, U. U., Ibrahim, M., & Shawai, S. A. A., 2019. A review on β -lactam antibiotic drug resistance. *MOJ Drug Des Develop Ther*, **3**(2): 52-58.
- Ziaei-Daroukalei, N., Ameri, M., Zahraei-Salehi, T., Ziaei-Daroukalei, O., Mohajer-Tabrizi, T., & Bornaei, L. 2016. AZDAST the new horizon in antimicrobial synergism detection. *MethodsX*, **3**, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2016.01.002>