



**EFEK ANTIBAKTERI KOMBINASI EKSTRAK DAUN *Syzygium polyanthum* dengan  
KOTRIMOKSAZOL pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* secara *IN***

***VITRO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan**

**Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh :**

**NURUL FAIZAH** ★★ ★

**21501101069**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**

**EFEK ANTIBAKTERI KOMBINASI EKSTRAK DAUN  
*Syzygium polyanthum* DENGAN KOTRIMOKSAZOL PADA  
*Staphylococcus aureus* DAN *Eschericia coli* SECARA *IN VITRO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**NURUL FAIZAH**

**21501101069**

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



**EFEK ANTIBAKTERI KOMBINASI EKSTRAK DAUN *Syzygium polyanthum* DENGAN KOTRIMOKSAZOL PADA *Staphylococcus aureus* DAN *Eschericia coli* SECARA IN VITRO**

**SKRIPSI**

Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**NURUL FAIZAH**

**21501101069**

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

**2021**

## RINGKASAN

**Faizah, N.**, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Januari 2021. Efek Antibakteri Kombinasi Ekstrak Daun *Syzygium polyanthum* Dengan Kotrimoksazol Pada *Staphylococcus aureus* Dan *Escherichia coli* Secara *In Vitro*. Pembimbing 1: Erna Sulistyowati, Pembimbing 2: Reza Hakim.

**Pendahuluan:** Kombinasi herbal-antibiotik berpotensi menghambat resistensi penggunaan antibiotik kotrimoksazol. Daun *Syzygium polyanthum* berpotensi sebagai antibakteri yang bekerja pada dinding sel maupun secara intrasel. Namun sifat kombinasi zat aktif dari ekstrak daun *S. polyanthum* dengan kotrimoksazol terhadap *S. aureus* dan *E. Coli* belum diketahui.

**Metode:** Ekstraksi zat aktif *S. polyanthum* menggunakan cara sederhana yaitu dekoktasi, dan cara lebih kompleks yaitu ekstrak metanol. Kombinasi hasil ekstraksi *S. polyanthum* dengan kotrimoksazole diberikan pada biakan masing-masing bakteri. Pengukuran menggunakan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST)* yang dimodifikasi. Variabel bebas ada 5, yaitu kotrimoksazol dosis tinggi dan rendah (ADT dan ADR), ekstrak metanol daun *S. polyanthum* dosis tinggi dan rendah (HDTm dan HDRm), ekstraksi air dekokta daun *S. polyanthum* dosis tinggi dan rendah (HDTd dan HDRd), kombinasi ekstrak metanol daun *S. polyanthum* dengan kotrimoksazol (KMSK), dan kombinasi dekokta daun *S. polyanthum* dengan kotrimoksazol (KDSK). Zona hambat dari hasil ekstraksi tunggal dan kotrimoksazol tunggal diperlukan untuk pembandingan. Data zona hambat dianalisa dengan uji *One-Way Anova* dengan tingkat signifikansi  $p < 0.05$ .

**Hasil:** Pada *S. aureus* dan *E. coli*, KDSK (*S. aureus* = 26,0 mm; *E. coli* = 11 mm) dan KMSK (*S. aureus* = 18,0 mm; *E. coli* = 11 mm) memiliki zona hambat yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan antibiotik tunggal ( $p = 0,02$  dan  $0,008$ ).

**Kesimpulan:** Kombinasi dekokta atau ekstrak metanol daun *S. polyanthum* dengan kotrimoksazol meningkatkan daya hambat terhadap *S. aureus* dan *E. coli*.

Kata Kunci: *Resistensi antibiotik, Daun Syzygium polyanthum, Kotrimoksazol, Staphylococcus aureus, Escherichia coli*

## SUMMARY

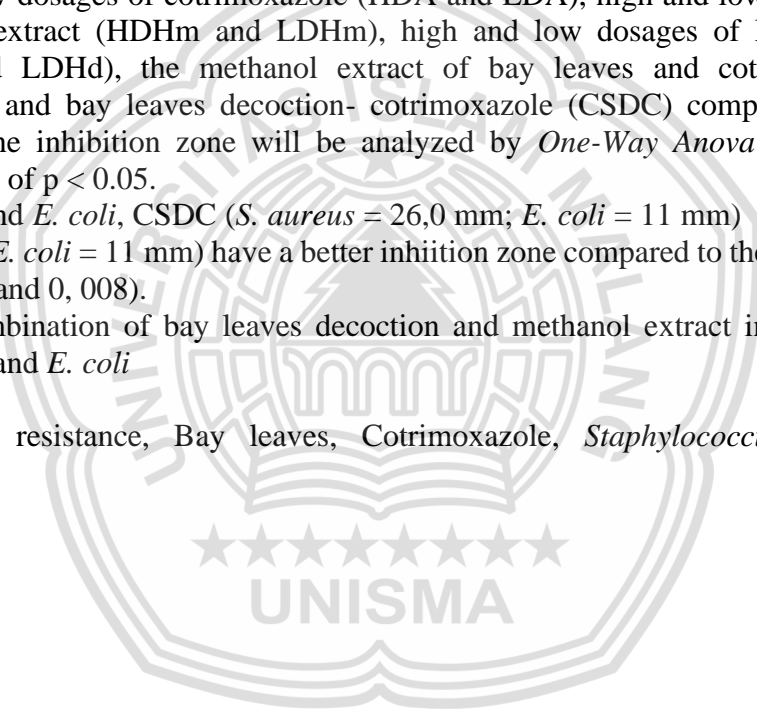
**Faizah, N.**, Faculty of Medicine, University of Islam Malang, January 2021. Antibacterial Effect of *Syzygium polyanthum* Leaf Extract with Cotrimoxazole Combinaation On *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* In Vitro Study. Supervisor 1 : Erna Sulistyowati, Supervisor 2 : Reza Hakim

**Introduction** Combination between Herbs and antibiotics combination could potentially inhibit cotrimoxazole resistancy. Antibacterial features derived from bay leaves are executable both in cellular wall and intracellular system. But, the nature of combination of active substance from the bay leaf extract with cotrimoxazole will identify the inhibition zone of *S. aureus* and *E. coli* **Method:** Inhibition zone will be tested by utilizing modified Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST) method. The variables were divided into 5 groups consisting high and low dosages of cotrimoxazole (HDA and LDA), high and low dosage of Bay leaves methanol extract (HDHm and LDHm), high and low dosages of Bay leaves decoction (HDHd and LDHd), the methanol extract of bay leaves and cotrimoxazole combination (CSMC), and bay leaves decoction- cotrimoxazole (CSDC) compound in *S. aureus* and *E. coli*. The inhibition zone will be analyzed by *One-Way Anova* test with significance level value of  $p < 0.05$ .

**Results:** In *S. aureus* and *E. coli*, CSDC (*S. aureus* = 26,0 mm; *E. coli* = 11 mm) and CMSC (*S. aureus* = 18,0 mm; *E. coli* = 11 mm) have a better inhiition zone compared to the single use of antibiotic ( $p = 0,02$  and  $0,008$ ).

**Conclusion :** The combination of bay leaves decoction and methanol extract increase the inhibition of *S. aureus* and *E. coli*

Keywords: Antibiotic resistance, Bay leaves, Cotrimoxazole, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Kesalahgunaan antibiotik dengan dosis yang kurang tepat dan tanpa indikasi dapat menjadi pemicu terjadinya resiko resistensi antibiotik (Utami, 2011). Perkiraan kematian penduduk padatahun 2050 akibat AMR (*Antimicrobial Resistance*) mencapai 10 juta jiwa per tahun (Kemenkes, 2018). Angka kejadian resistensi di Eropa menurut *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) dari tahun 2002-2009 sebesar 71% pada kasus infeksi *E. coli* dan 34 % untuk infeksi *S. aureus* (Gagliotti *et al.*, 2011). Penelitian oleh *Antimicrobial Resistant in Indonesia* (AMRIN-Study) menyatakan bahwa *E. coli* resisten dengan pengobatan berbagai antibiotik, begitu pula dengan bakteri *S. aureus* (Yuwono, 2012; Parathon, 2017).

Antibiotik yang dinyatakan resisten terhadap *E.coli* oleh penelitian tersebut seperti gentamisin (18%), siprofloksasin (22%), dan kotrimoksazol (56%). Sedangkan yang resisten pada *S.aureus* seperti penisilin, metisilin, eritromisin, klindamisin, gentamisin, siprofloksasin dan kotrimoksazol (Yuwono, 2012; Parathon, 2017). Resistensi antibiotik dapat mempengaruhi keberhasilan terapi infeksi (Fridkin and Gaynes, 1999, McGowan *et al.*, 1998). Salah satu antibiotik yang mengalami resistensi adalah kotrimoksazol. Akan tetapi, resistensi di Indonesia saat ini terhadap antibiotik mengalami peningkatan (Kemenkes RI, 2011). Angka kematian akibat bakteri resisten di Indonesia berdasarkan Perhimpunan Dokter *Intensive are* Indonesia (PERDICI) mencapai 72% (Kemenkes, 2015). Salah satu antibiotik yang dapat digunakan untuk mengobati Infeksi *S. aureus* dan *E. coli* adalah kotrimoksazol (Katzung, 2013).

Penggunaan herbal sebagai terapi tambahan (*adjuvant*) diharapkan dapat meningkatkan efek kerja terapi utama dengan meminimalisir efek samping obat yang ditimbulkan (Lam,

2007). Salah satu herbal yang diketahui mempunyai potensi antibakteri adalah *Syzygium polyanthum* (tanaman Salam), yang mengandung alkaloid, tanin, flavonoid, dan minyak atsiri sebagai bahan yang poten (Hamad, *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian Ramli (2017) menunjukkan adanya efek yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan berbagai jenis bakteri termasuk *S. aureus* dan *E. coli* pada ekstrak etanol daun *S. polyanthum*.

Pada penelitian lain oleh Maulidina *et al.*, (2019) didapatkan bahwa kombinasi ekstrak metanol daun *S. polyanthum* dengan amoksisilin dosis rendah mampu memberikan efek sinergis yang signifikan pada *S. aureus*. Penelitian yang serupa juga dilakukan oleh Wahidatul *et al.*, (2019) dengan kombinasi dekokta daun *Camellia sinensis L.* dengan kotrimoksazol pada *S. aureus* menunjukkan hasilnya bersifat potensiasi, serta penelitian sebelumnya oleh Hamad, *et al.*, (2017) juga telah dilakukan uji fitokimia daun *S. polyanthum* didapatkan senyawa aktif antibakteri diantaranya saponin, alkaloid bersifat polar. Pemilihan metode ekstraksi pada penelitian ini didasarkan pada hal tersebut, yaitu maserasi dengan pelarut metanol serta dekoktasi dengan pelarut aquades, dimana kedua pelarut tersebut juga bersifat polar, sehingga diharapkan dapat menarik senyawa fitokimia daun *S. polyanthum*. Kedua metode ini cukup mudah dilakukan dan tidak memerlukan peralatan yang mahal, sehingga dapat mudah diaplikasikan di masyarakat (Meloan, 1999).

Penggunaan tanaman herbal tidak dapat menjadi terapi utama dalam mengatasi suatu penyakit melainkan sebagai terapi tambahan atau *adjuvant* yang diharapkan dapat meningkatkan efek dari antibiotik dan memperkecil angka resistensi atau bisa juga terjadi efek sebaliknya. Belum ada data mengenai aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak metanol dan dekokta *S. polyanthum* dengan kotrimoksazol sehingga perlu penelitian lebih lanjut mengenai efek kombinasi dari daun *S. polyanthum* dengan antibiotik kotrimoksazol terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kombinasi dekokta *Syzygium polyanthum* dan kotrimoksazol dapat meningkatkan daya hambat terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* ?
2. Apakah kombinasi ekstrak metanol *Syzygium polyanthum* dan kotrimoksazol dapat meningkatkan daya hambat terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa tujuan antara lain :

1. Mengetahui daya hambat kombinasi dekokta *Syzygium polyanthum* dan antibiotik kotrimoksazol terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.
2. Mengetahui daya hambat kombinasi ekstrak metanol *Syzygium polyanthum* dan antibiotik kotrimoksazol terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah tentang pengaruh kombinasi daun *Syzygium polyanthum* dengan kotrimoksazol terhadap bakteri *S.aureus* dan *E.coli*.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi mengenai potensi antibakteri kombinasi daun *Syzygium polyanthum* dengan kotrimoksazol. Sehingga pembaca dapat mengetahui apakah daun *Syzygium polyanthum* dapat digunakan sebagai adjuvan atau sebaliknya harus dihindari ketika sedang mengonsumsi kotrimoksazol sebagai terapi infeksi



## BAB V

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

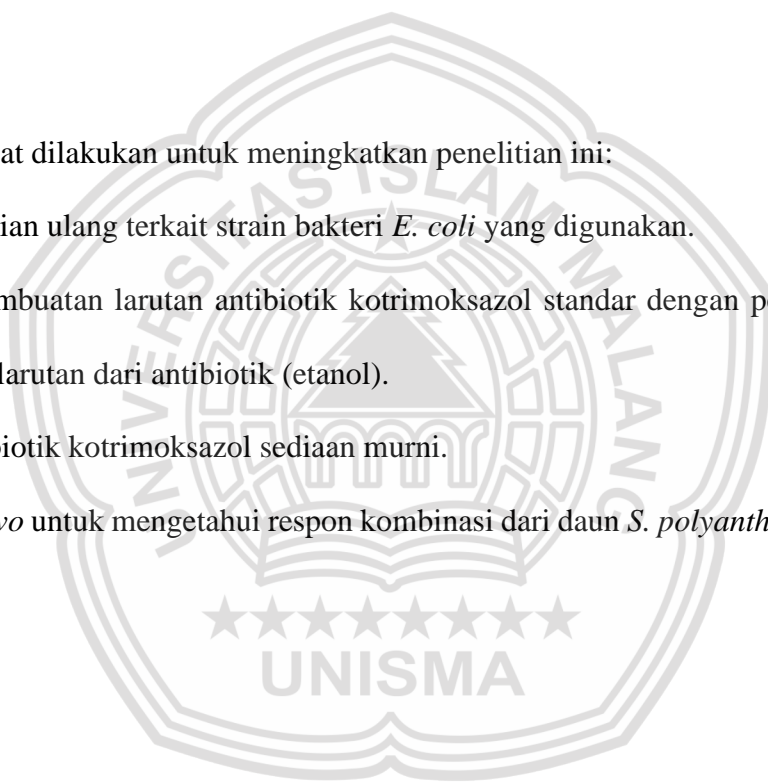
Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian ini adalah:

1. Kombinasi dekokta daun salam dengan kotrimoksazol dapat meningkatkan daya hambat terhadap terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.
2. Kombinasi ekstrak metanol daun salam dengan kotrimoksazol dapat meningkatkan daya hambat terhadap terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

#### 1.1. Saran

Saran yang dapat dilakukan untuk meningkatkan penelitian ini:

1. Melakukan pengkajian ulang terkait strain bakteri *E. coli* yang digunakan.
2. Perlu dilakukan pembuatan larutan antibiotik kotrimoksazol standar dengan pelarut yang tepat sesuai sifat kelarutan dari antibiotik (etanol).
3. Menggunakan antibiotik kotrimoksazol sediaan murni.
4. Melakukan uji *in vivo* untuk mengetahui respon kombinasi dari daun *S. polyanthum* sebagai terapi tambahan.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2007. Teknologi Bahan Alam. 21,38 – 39. Bandung : ITB Press
- Ainiah, Nur. 2018. Efek Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) dalam Memodulasi Aktivitas Amoksisilin terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. Makassar: Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
- Akbar, A. 2013. Penetapan Kadar Kotrimoksazol dengan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara Medan.
- Akinyemi KO, Smith SI, Oyefolu AO, Coker AO. 2005. Multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhi* isolated from patients with typhoid fever complication in Lagos, Nigeria. *Public Health*. 119: 321-7
- Akiyama, H., Fujii, K., Yamasaki, O., Oono, T., dan Iwatsuki K., 2011. Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*; 48: 487 – 491.
- Balouiri M., Sadiki M., Ibsounda S.K. 2016. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal Elsevier*. 6:71-9
- Cappucino, J.G and Sherman, N. 2011. *Microbiology a Laboratory Manual*. 4<sup>th</sup> Ed. Menlo Park : Addison-Wesley Publ. Company, Inc.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). 2011. *Staphylococcus aureus* in Healthcare Settings. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Disease (NCEZID) Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). Available at <https://www.cdc.gov/hai/organisms/staph.html> . Diakses pada tanggal 16 Januari 2019
- Cushnie TP, Lamb AJ. 2011. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 38:99–107
- Dalimarta, Setiawan. 2000. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia. Bogor : Trubus Agiwidya.

- Daswi, Dwi Rachmawati. 2012. Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha* W.) terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* dan *Staphylococcus aureus* Penyebab Karies Gigi. Tesis. Program Pasca Sarjana. Universitas Hasanuddin Makassar.
- Davis, W. W., & Stout, T. R. 1971. Disk plate method of microbiological antibiotic assay. *American Society for Microbiology*. 4(22).
- Deck, Daniel H., PharmD & Winston, Lisa G. dalam Katzung, Bertram G., Masters Susan B., Trevor Anthony J. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Alih Bahasa Brahm U. Pedit (dr.), editor edisi Bahasa Indonesia Ricky Soeharsono (dr.), *et al.* Ed. 12, Vol.2. Jakarta : EGC
- Depkes RI. 2000. Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I). Jilid II. Jakarta: Departemen Kesehatan RI dan Kesejahteraan Sosial RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Halaman 163-164.
- Dewanti, S. and M.T. Wahyudi. 2011. Antibacteri activity of bay leaf infuse (*Folia Syzygium polyanthum* Wight) to *Escherichia coli* in-vitro. *J. Med. Planta*. 1:78-81.
- Ditjen POM. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Halaman 3-5, 10-11.
- 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*
- Enda, W.G., 2009. Uji Efek Antidiare Ekstrak Etanol Kulit Batang Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walph.) terhadap Mencit Jantan. <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/14387/1/10E00203.pdf>
- Eslava, C. F. Navarro-García, J.R. Czczulin, I.R. Henderson, A. Cravioto, J.P.Nataro, Pet, 2009. An autotransporter enterotoxin from enteroaggregative *Escherichia coli*, *Infect. Immun.* 66; 3155–3163.
- Evendi, Agus. 2017. Uji Fitokimia dan Antibakteri Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap *Salmonella typhi* dan *Escherichia coli* secara in vitro. *Mahakam Medical Laboratory Technology Journal*. Vol. II. hlm. 1-9.
- Fitriana, Gusti Ayu Vivin. 2018. Uji Efek Kombinasi Antibiotik Amoksisilin dengan Ekstrak Metanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma
- 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.
- Fridkin, S.K., Gaynes, R.P. 1999. Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units. *Clin Chest Med.* 20:303-16
- Gagliotti, C., Balode, A., Baquero, F., Degener, J., Grundmann, H., Gür, D., Jarlier, V., Kahlmeter, G., Monen, J. and Monnet, D. L. (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.

Gunawan, D. dan Mulyani, S. 2010. Ilmu Obat Alam (Farmakognosi) Jilid 1. Penebar Swadaya. Jakarta.

Greenwood, D., Slack, R., Peutherer,, J. and Barer, M. 2007. Medical Microbiology. China: Elsevier

Grosvenor, P.W., Supriono, A., and Gray, D.O. 1995. “Medicinal plants from Riau Province, Sumatra, Indonesia. Part 2: antibacterial and antifungal activity. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol.45, pp.97–111.

Guynot, M.E., Ramos, A.J., Seto, L., Purroy, P., Sanchis, V., Marin, S., 2005. Screening for antifungal activity of some essential oils against common spoilage fungi of bakery products. *Food Science and Technology International*. vol.11, pp.25–32.

Hamad, A., Mahardika, M. G. P., Yuliani, I. and Hartanti, D. 2017. Chemical constituents and antimicrobial activities of essential oils of *Syzygium polyanthum* and *Syzygium aromaticum*. *Rasayan Journal of Chemistry*. 10: 564–569.

Hanik, Ifah. 2012. Aktifitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.) dan Kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* Sensitif dan Multiresisten Antibiotik. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Harborne, J. B. 1996. Metode Fitokimia. Cara modern menganalisa Tumbuhan. Terjemahan Kosasih Patmawinata dan Iwang Soediro. Edisi ke 3. Bandung. Penerbit ITB.

Ikmalia. 2008. Analisa Profil Protein Isolat *Escherichia Coli* S1 Hasil Iradiasi Sinar Gamma. Jakarta: Fakultas Sains Teknologi Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah

Irwanto. 2010. Ekstraksi Menggunakan Proses Infudasi, Maserasi dan Perkolasi. Jakarta.

- Ismail, A., Mohamed, M., Sulaiman, S.A., Ahmad, W.A.N.W., 2013. Autonomic nervous system mediates the hypotensive effects of aqueous and residual methanolic extracts of *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. var. *polyanthum* leaves in anaesthetized rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.
- Jawetz. E, Melnick. J, Aldenberg E., 2008. Mikrobiologi Kedokteran. EGC, Jakarta.
- Jawetz, Melnick & Adelberg. 2012. Mikrobiologi Kedokteran, Alih Bahasa Aryandhito Widhi Nugroho *et.al.*, editor edisi Bahasa Indonesia Adisti Aditya Putri. Edisi 25. EGC. Jakarta. P.198-203
- Joshi, U.H., T.H. Ganatra, P.N. Bhalodiya, T.R. Desai, dan P.R. Targar., 2012. Comparative Review on Harmless Herbs with Allopathic Remedies As Anti-Hypertensive. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science*. 3: 673-687.
- 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 muldrug-resistant thyphoid outbreaks in Kenya. *J Clin Microbiol.* 42: 1477-82
- Katzung, Bertram G. 2013. Farmakologi Dasar dan Klinik, Ed. 12, Vol.2. Jakarta : EGC.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Kemenkes
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Jakarta: Kemenkes

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/659/2017 tentang Formularium Nasional. Jakarta: Kemenkes

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>.

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

Kusuma, I. W., Kuspradini, H., Arung, E.T., Aryani, F., Min, Y.H., Kim, J.S., Kim, Y.U., 2011. Biological Activity and Phytochemical Analysis of Three Indonesian Medicinal Plants, *Murraya koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies. Korean Pharmacopuncture Institute*, 4, pp. 75–79.

Kusuma, S. A. F. 2009. *Staphylococcus aureus*. Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Kusumaningrum, A., P. Widyaningrum, I. Mubarok. 2013. Penurunan Total Bakteri Daging Ayam dengan Perlakuan Perendaman Infusa Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal MIPA. Universitas Negeri Semarang.* 36: 14-19.

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

Lam KS. 2007. New aspects of natural products in drug discovery. *Trends Microbiol.* 15: 279-289.

- Lau, K.Y., Zainin, N.S., Abas, F., and Rukayadi, Y. 2013. Antibacterial and sporicidal activity of *Eugenia polyantha* Wight against *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis*. *International Journal of Current Microbiology and Applied Science*. Vol. 3, pp. 499–510.
- 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
- 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
- Maulidina, J., Hakim, R. Sulistyowati, E. 2019. Efek Antibakteri Kombinasi Dekokta atau Ekstrak Metanol Daun Salam dengan Amoksisilin terhadap Pertumbuhan Bakteri *S.aureus* dan *E.coli* secara *in vitro*. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.
- McGowan, J.E., Tenover, F. 1998. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Impact of New Patterns. *Int J Clin Pract Suppl*. 95:14-22
- Meloan, CE. 1999. Chemical Separation Principles Techniques and Experiments Techniques in Analytical Chemistry. New York : J. Willey
- Mohanty S., Renuka K., Sood S., DAS BK, Kapil A. 2006. Antibigram pattern and seasonality of *Salmonella serotypes* in a North Indian tertiary care hospital. *Epidemiol Infect*. 14:1-6
- Nazzaro, F., Fratianni, F., Martino, L.D., Copolla, R., & Feo, V.D., 2013. Effect of Essential Oils on Pathogenic Bacteria. *Pharmaceutical*, 6



- 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.
- Nuria, maulita cut, Faizaitun, Arvin, Sumantri. 2009. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Atcc 25923, *Escherichia Coli* Atcc 25922, dan *Salmonella Typhi* Atcc 1408. *Mediagro*. 5:26–37.
- Parraton, H. 2017. Progress towards antimicrobial resistance containment and control in Indonesia, pp. 31-35. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j3808>
- 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
- Perumal, S., Mahmud, R, Piaru, S.P., L. W. Cai, and S. Ramanathan. 2012. Potential antiradical activity and cytotoxicity assessment of *Ziziphus mauritiana* and *syzygium polyanthum*. *International Journal of Pharmacology*. vol.8, pp.535–541.
- 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, ST. 2008. Mikrobiologi Farmasi. Jakarta: Penerbit Airlangga. Hlm.22-42, 154-67, dan 188-89.
- 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 Sainstek*. Vol. 22. hlm. 140-147.

Purwoko. T., 2007. *Fisiologi Mikroba*. Jakarta. Bumi Aksara

Rahayu, Endang Sri, 2017. *Perbedaan Efektivitas Flavonoid, Tanin dan Minyak Atsiri Ekstrak Daun Salam (Eugenia polyantha W) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Streptococcus mutans dan Enterococcus faecalis*. Undergraduate thesis, Universitas Muhammadiyah Semarang.

Rahim A.R, Ratnah St, dan Hasrina Hasyim. 2018. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Daun Turi Putih (*Sesbania grandiflora* L.) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* dan *Staphylococcus aureus*. *Media Farmasi*, 15 (1): 105-109.

Rahmawati, Risalina Dwi. 2010. Efek Kombinasi Antibiotik dan Senyawa Alfa Mangostin dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Escherichia coli* Multiresisten Antibiotik [S. Universitas Muhammadiyah Surakarta

Ramli, S., Radu, S., Shaari, K. and Rukayadi, Y., 2017. Antibacterial Activity of Ethanolic Extract of *Syzygium polyanthum* L. (Salam) Leaves against Foodborne Pathogens and Application as Food Sanitizer.

Rinawati ND, 2011. Daya Antibakteri Tumbuhan Majapahit (*Crescentia cujete* L.) terhadap Bakteri *Vibrio alginolyticus*. Skripsi. Tidak Dipublikasikan. Surabaya: Jurusan Biologi Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Sepuluh November.

Risandiansyah, Rio. 2016. *Induction of Secondary Metabolism Across Actinobacterial Genera*. South Australia: Flinders University.

Sally S. 2010. *Introductory Clinical Pharmacology*. 7<sup>th</sup> Edition. USA : Lippincott Williams & Wilkins.

Sari, F.P. dan S. M. Sari. 2011. Ekstraksi Zat Aktif Antimikroba dari Tanaman Yodium

(*Jatropha multifida* Linn) sebagai Bahan Baku Alternatif Antibiotik Alami.  
Semarang: Fakultas Teknik Universitas Diponegoro.

Setiabudy, R. 2009. Sulfonamid, Kotrimoksazol, dan Antiseptik Saluran Kemih. Dalam Gunawan, dkk. (Ed). Farmakologi dan Terapi. Jakarta : Balai Penerbit FKUI. P. 599-600

Setianegara, B. Karneli, Yusneli. 2012. Pengaruh Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) dan Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* in vitro dan Perbandingannya dengan Kotrimoksazol. Politeknik Kemenkes Palembang.

Setiawan, H.K., 2014. Penetapan Kadar Sulfametoksazol dan Trimetoprim dalam Suspensi Cotrimoxazole dengan Spektrofotometri Metode Kurva Turunan Pertama (Derivatif). Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Siswanto, Y.W., 2004. Penanganan Hasil Panen Tanaman Obat Komersial. Penebar Swadaya, Jakarta.

Sudirman, T. A. 2014. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Salam ( *Eugenia polyantha* ) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara *in vitro*[Skripsi]. Makassar : Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Sumono and Wulan, A.S. 2015. The use of bay leaf (*Eugenia polyantha* Wight) in dentistry. *Dental Journal*. Vol.41, no.3,pp. 147–150.

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

Taufiq, A., Risandiansyah, R. Fadli, Z. 2018. Efek Kombinasi Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) dengan Antibiotik Amoxicillin, Chloramphenicol, Cotrimoxazole terhadap Pertumbuhan Bakteri *S.aureus* dan *E.coli* secara *in vitro*. Fakultas Kedokteran



Universitas Islam Malang.

Tenover, F. C. 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *AmJ Med*, 119(6A): S3-S10.

Todar K. 2005. *Todar's Online Textbook of Bacteriology Staphylococcus*. University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology.

Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. 2010. *Obat- obat Penting*. Jakarta : PT Elex Media Komputindo.

Utami, E.R. 2011. *Antibiotika, Resistensi, dan Rasionalitas Terapi*. Fakultas dan Teknologi UIN Maliki, Malang.

Utami, P., & Puspaningtyas, D. E., 2013. *The Miracle of Herbs*. Jakarta : PT. Agromedia Pustaka.

Vandepitte, J. 2011. *Prosedur Laboratorium Dasar untuk Bakteriologis Klinis*, Edisi ke- 2. Jakarta : EGC

Vyas P., Suthar A., Joshi Deepkumar. 2015. Antibacterial Activity of Extracts of Leaves of *Nerium indicum* in Combination with Antibiotics. *International Letters of Natural Sciences*. 46: 41-45

Wahidatul, D., Hakim, R. Sulistyowati, E. 2019. Efek Antibakteri Kombinasi Dekokta atau Ekstrak Metanol Daun Teh Hijau dengan Kotrimoksazol terhadap Pertumbuhan Bakteri *S.aureus* dan *E.coli* secara *in vitro*. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Whittam,T.S., Donnenberg, M.S., 2011. Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *J. Clin. Invest.* 107;539–548.

Winarto W. P., 2004. *Memfaatkan Bumbu Dapur untuk Mengatasi Aneka Penyakit*. Jakarta: Agromedia Pustaka.

World Health Organization. 2012. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.  
Switzerland : WHO Document Production Services.

Wulandari, S., 2006. Bioaktivitas Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale Roxb*) dalam Menghambat  
Pertumbuhan Koloni Bakteri *Escherichi coli* dan *Bacillus subtilis*. Riau: Laboratorium  
Pendidikan Biologi FMIPA FKIP Universitas Riau.

Yunensa, Khorina Sari. 2018. Pengaruh Kombinasi Antibiotik Ampisilin dan Minyak Atsiri  
Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*) terhadap *Staphylococcus aureus*  
Multiresisten. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Yuwono. 2012. *Staphylococcus aureus* dan Metichillin Resistant *Staphylococcus Aureus*  
(MRSA). Palembang : Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas  
Sriwijaya.

