

INTERAKSI OBAT HERBAL TERSTANDAR MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) DENGAN AMOKSISILIN TERHADAP PENGHAMBATAN *Staphylococcus aureus*

Faiqo Nabila, Noer Aini, Rio Risandiansyah *

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRAK

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.

*Korespondensi:

Rio Risandiansyah

Jl, MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

email : riorisandiansyah@unisma.ac.id

THE INTERACTION OF STANDARDIZED HERBAL DRUG MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) WITH AMOXICILLIN ON THE INHIBITION OF *Staphylococcus aureus*

Faiqo Nabila, Noer Aini, Rio Risandiansyah *

Faculty of Medicine Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRACT

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 28.07 ± 0.44 . 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.

Keywords: *Phyllanthus niruri* L., Amoxicillin, OHT, AZDAST, Interaction results.

*Correspondence:

Rio Risandiansyah

Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144

e-mail : riorisandiansyah@unisma.ac.id phone: (0341) 558959

PENDAHULUAN

S. aureus merupakan bakteri gram positif yang dapat hidup sebagai organisme komensal pada kulit, hidung dan tenggorokan.¹ Sekitar 30% bakteri *S. aureus* berkoloni di nares anterior pada manusia dan bersifat asimtomatik selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan pada selaput lendir.² *S. aureus* dapat menyebabkan berbagai infeksi pada manusia, seperti infeksi kulit, gastroenteritis, dan infeksi saluran kemih yang pengobatannya menggunakan antibiotik.³

Antibiotik yang digunakan untuk pengobatan infeksi ringan seperti pada umumnya adalah amoksisilin.⁴ Amoksisilin termasuk antibiotik berspektrum luas dan bersifat bakterisidal (membunuh bakteri) pada bakteri gram positif dan gram negatif.⁴ Uji antibiotik amoksisilin menunjukkan bahwa amoksisilin pada konsentrasi 30 ppm mampu menghambat pertumbuhan *S. aureus* sebesar 14 mm.⁵ Berdasarkan standar zona hambat dari *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), amoksisilin menunjukkan tingkat intermediet terhadap *S. aureus*.⁶ 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.).⁷ Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Susilo (2019) dan Putri (2019) didapatkan hasil sinergis pada perhitungan daya hambat ekstrak metanolik meniran dengan kombinasi amoksisilin terhadap *S. aureus*, dan didapatkan hasil antagonis pada *E. coli*.^{8,9} Hal tersebut terjadi karena meniran memiliki senyawa *flavonoid*, *terpenoid*, dan *alkaloid* yang diduga berfungsi sebagai antibiotik.¹⁰

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.¹¹ Interaksi yang dihasilkan dapat berbeda dibandingkan dengan simplisia. Maka penelitian mengenai efek kombinasi OHT dengan antibiotik perlu dilakukan.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Maret sampai April 2022 di Laboratorium Pusat Riset Kedokteran Universitas Islam Malang. Penelitian ini adalah eksperimen laboratorium in vitro menggunakan bakteri *S. aureus* non-patogenik didapatkan dari Laboratorium Pusat Riset Kedokteran Kedokteran Universitas Islam Malang dan sudah teridentifikasi bahwa bakteri tersebut adalah *S. aureus*, OHT meniran yang digunakan

bermerk Niran dan diproduksi oleh PT. Industry Jamu Borobudur. Amoksisilin 25 µg yang digunakan berupa cakram diproduksi oleh Oxoid Ltd, Basingstoke, Inggris Raya.

Pengujian Fitokimia

Skrining fitokimia pada OHT meniran dilakukan untuk mengetahui senyawa aktif yang terkandungnya dengan menguji perubahan warna dengan suatu reagen. Pengujian senyawa *alkaloid* menggunakan metode *dragendorff test* dan *meyer test*, senyawa *alkaloid* menggunakan metode *alkaline reagent test*, senyawa tannin menggunakan metode *braymer test*, senyawa *phenolic* menggunakan metode *ferric chloride test*, dan terakhir menguji senyawa *saponin* dengan metode *foam test*.¹²

Penentuan Konsentrasi Dosis dan Pembuatan Cakram Herbal

Penentuan konsentrasi pada penelitian didasari pada dosis anjuran pakai pada kemasan OHT meniran dalam sehari, dan dua dosis lainnya 2 kali dan setengah dari anjuran pakai. Dosis OHT meniran 2x@2 kapsul sehari, yang berarti dengan melarutkan 4 kapsul OHT (@550 mg) kedalam 5L aquadest. Jumlah pelarut yang digunakan menggambarkan volume darah pada manusia. OHT meniran yang dipakai 4 kapsul atau sama dengan 4400 mg dibagi 5L yaitu 440 mg/L, sehingga menghasilkan dosis sebesar 220, 440, 880 ppm.

Kapsul OHT meniran ditimbang sebesar 880 mg dilarutkan dalam 10 mL aquades sehingga menghasilkan 8800 ppm, larutan yang didapatkan diencerkan 10x sehingga menghasilkan 880 ppm. Larutan 880 ppm diambil 5 mL dan diencerkan dengan aquades 5 mL untuk menghasilkan 440 ppm. Konsentrasi terakhir yaitu dengan mengambil 5 mL larutan 440 ppm dan diencerkan dengan aquades 5 mL sehingga menghasilkan konsentrasi 220 ppm. Setelah didapatkan konsentrasi uji, cakram kosong ditetesi dengan konsentrasi OHT dan didiamkan selama ± 1 jam, setelah dilakukan perendaman cakram OHT meniran dilakukan pengujian ZOI.

Pembuatan Media dan Uji Zone Of Inhibition (ZOI) dengan Metode Spread Plate

Pembuatan media uji menggunakan MHA (*Mueller Hinton Agar*) dan agar, cara pembuatan menggunakan MHA 10,5 gram dengan 7,5 gram agar. MHA dan agar yang sudah ditimbang sesuai kebutuhan kemudian dimasukkan kedalam *scot bottle* dan dilarutkan dengan aquadest sebanyak 500 mL, *scot bottle* digoyang secara perlahan sampai media terlarut sempurna dan ditutup agak renggang agar tekanan didalam botol tidak terlalu tinggi yang dapat menyebabkan *scot bottle* pecah ketika dipanaskan kedalam autoclave. Penyusunan cakram amoksisilin dan OHT meniran disusun sesuai ketentuan pada AZDAST kedalam cawan petri. Media agar dituangkan kedalam cawan petri sebanyak 3-4 mm dan diamkan media hingga solid.¹³ Setelah medium agar memadat, bakteri *S. aureus*

diinokulasi kedalam agar dengan metode *spread plate*. Terakhir, dilakukan inkubasi pada suhu 37 °C selama 18-24 jam. Pengukuran ZOI menggunakan jangka sorong dengan ketelitian mm, perhitungan sebanyak tiga kali dengan tujuh kali pengulangan dalam dua waktu.¹³

Penentuan Interaksi

Interpretasi hasil kombinasi ZOI antara OHT meniran dengan amoksisilin diukur dari metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test* (AZDAST) untuk mengevaluasi efektifitas kombinasi keduanya (tabel 1).¹³

Tabel 1: Interpretasi AZDAST

Hasil Kombinasi	Interpretasi
Jika XY > X dan Y dan < atau > dari XX dan HH	Sinergis
Jika salah satu dari X atau Y = 0 dan XY > dari X dan Y dan Y < atau > dari XX dan atau YY	Potensiasi
Jika XY < X atau Y	Antagonis
Jika XY = XX dan atau YY	Aditif
Jika XY = salah satu X atau Y	Not distinguishable

Keterangan: X= Amoksisilin *single disk*; XX= Amoksisilin *double disk*, Y= OHT meniran *single disk*; YY= OHT meniran *double disk*; dan XY= kombinasi OHT meniran dan Amoksisilin

Analisa Data Statistik

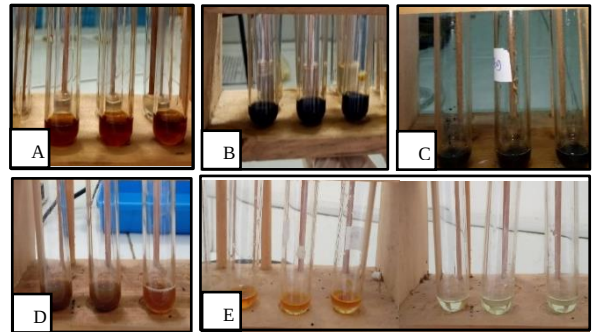
Data berdistribusi normal dan homogen selanjutnya dilakukan uji statistik menggunakan *one way ANOVA* dan dilanjutkan dengan *post hoc LSD*. Uji statistik menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) seri 25. Metode AZDAST digunakan untuk menentukan interaksi kombinasi antara antibiotik dengan herbal.

HASIL PENELITIAN

Hasil Uji Fitokimia

Pengujian fitokimia dilakukan sebagai screening awal yang digunakan untuk mengetahui adanya kandungan senyawa aktif *flavonoid*, *tannin*, *phenolic*, *saponin* dan *alkaloid* pada OHT meniran. Hasil uji fitokimia dapat dilihat pada **gambar 1**.

Gambar 1: Hasil Uji Fitokimia



Keterangan: Hasil uji skrining fitokimia. A. Uji *flavonoid* terjadi perubahan warna menjadi kuning, B. Uji *tannin* terjadi perubahan warna hijau kehitaman, C. Uji *phenolic* terdapat perubahan warna menjadi biru keunguan, D. Uji *saponin* menghasilkan busa permanen, E. Uji *alkaloid* tidak terdapat endapan.

Tabel 2: Hasil Uji Fitokimia Larutan OHT Meniran

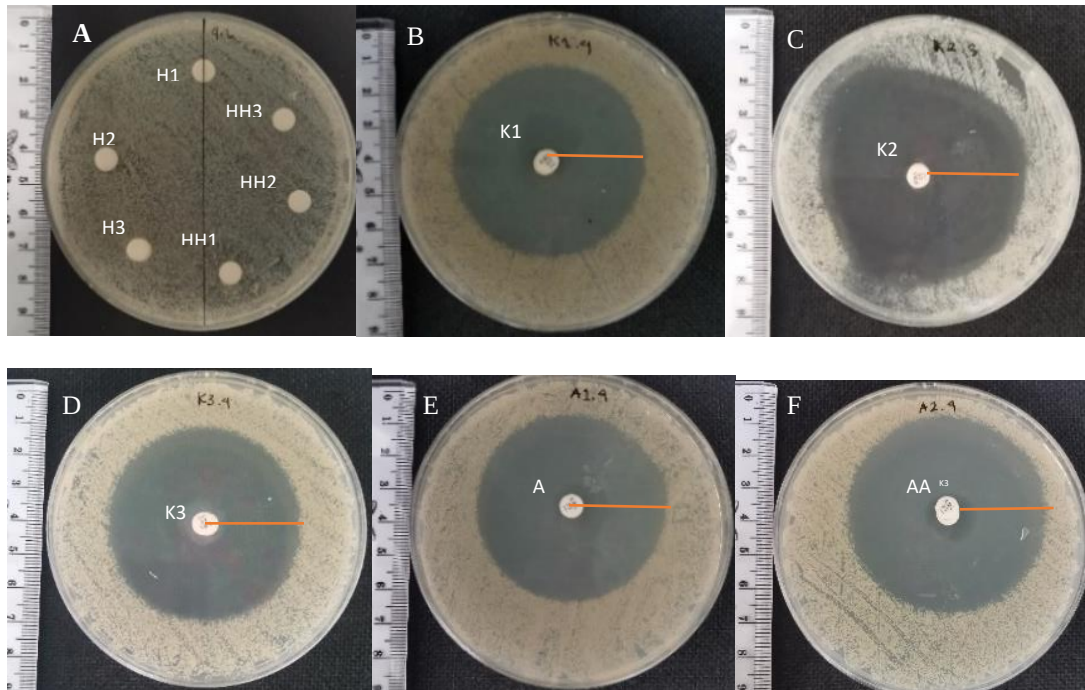
Senyawa yang diuji	Hasil	Keterangan
<i>Flavonoid</i>	Kuning jingga	+++
<i>Tannin</i>	Hijau kehitaman	+++
<i>Phenolic</i>	Biru keunguan	+++
<i>Saponin</i>	Busa	+
<i>Alkaloid</i>	Tidak terdapat endapan	-

Keterangan: kadar tinggi (+++), kadar sedang (++), kadar rendah (+), dan tidak terdapat kandungan (-)

Berdasarkan **gambar 1** dan **tabel 2** menunjukkan bahwa OHT meniran memiliki hasil positif pada uji senyawa *flavonoid*, *tannin*, *phenolic*, *saponin* dan hasil negatif pada uji senyawa *alkaloid*.

Hasil Interaksi Daya Hambat OHT Meniran terhadap *Staphylococcus aureus*

Zone of inhibition (ZOI) atau zona hambat adalah area melingkar di sekitar tempat antibiotik dimana koloni bakteri tidak tumbuh.¹⁴ ZOI dapat digunakan untuk mengukur kerentanan bakteri terhadap antibiotik dan juga dapat menentukan apakah bakteri tertentu rentan atau resisten terhadap antibiotik yang digunakan.¹⁴ Pengukuran zona bening yang didapatkan dihitung menggunakan jangka sorong yang memiliki ketelitian yang lebih rinci dibandingkan dengan pengaris yaitu mm.



Gambar 2: Hasil ZOI kombinasi OHT meniran dengan amoksisilin terhadap *S.aureus*

keterangan gambar: A. H1= OHT meniran konsentrasi 220 ppm *single disk*; HH1= OHT meniran konsentrasi 220 ppm *double disk*; H2= OHT meniran konsentrasi 440 ppm *single disk*; HH2= OHT meniran konsentrasi 440 ppm *double disk*; H3= OHT meniran konsentrasi 880 ppm *single disk*; HH3= OHT meniran konsentrasi 880 ppm *double disk*; B. kombinasi amoksisilin dengan meniran (220 ppm); C. kombinasi amoksisilin dengan meniran (440 ppm); D. kombinasi amoksisilin dengan meniran (880 ppm); E. Amoksisilin *single disk*; F. Amoksisilin *double disk*.

Tabel 3: Hasil Interaksi ZOI Kombinasi OHT Meniran dengan Amoksisilin

Konsentrasi	Sampel	n	Rata-rata ± SD (mm)	Jenis interaksi
220 ppm	H	7	0.00±0.00 ^a	ND
	HH	7	0.00±0.00 ^a	
	HA	7	28.96±1.48	
	A	7	27.84±1.91 ^b	
	AA	7	28.07±0.44 ^b	
440 ppm	H	7	0.00±0.00 ^a	Potensiasi
	HH	7	0.00±0.00 ^a	
	HA	7	31.42±2.07	
	A	7	27.84±1.91 ^a	
	AA	7	28.07±0.44 ^a	
880 ppm	H	7	0.00±0.00 ^a	Antagonis
	HH	7	0.00±0.00 ^a	
	HA	7	26.39±0.64	
	A	7	27.84±1.91 ^a	
	AA	7	28.07±0.44 ^a	

Keterangan: H= OHT meniran *single disk*; HH= OHT meniran *double disk*; HA= kombinasi OHT meniran dan Amoksisilin; A= Amoksisilin *single disk*; AA= Amoksisilin *double disk*, ND= *Not distinguishable*. Data telah diuji dengan one way ANOVA. Notasi a= signifikan terhadap HA, b = tidak signifikan terhadap HA ($p < 0,05$).

Pada **gambar 2** dan **tabel 3** dapat dilihat paparan OHT meniran baik tunggal maupun ganda tidak didapatkan adanya zona bening (0.00 ± 0.00) terhadap *S. aureus*. Zona bening yang dihasilkan oleh antibiotik amoksisilin yaitu A (27.84 ± 1.91) dan AA (28.07 ± 0.44). Kombinasi OHT meniran konsentrasi 220 ppm dan amoksisilin didapatkan HA (28.96 ± 1.48) lebih besar dibanding A maupun AA. Jenis interaksi yang didapatkan dari hasil penelitian kombinasi OHT dan amoksisilin adalah *Not distinguishable* (ND) karena

hasil kombinasi tersebut setara dengan amoksisilin tunggal dan ganda. Kombinasi OHT meniran pada konsentrasi 440 ppm dengan amoksisilin didapatkan hasil HA (31.42 ± 2.07) lebih besar dibandingkan dengan A dan AA dengan H (0.00 ± 0.00^a) sehingga jenis interaksi yang dihasilkan adalah *potensiasi*. Kombinasi OHT meniran konsentrasi 880 ppm dan amoksisilin didapatkan HA (26.39 ± 0.64) lebih kecil dibanding A maupun AA. Jenis interaksi yang didapatkan dari hasil penelitian adalah *antagonis*.

PEMBAHASAN

Peran hasil uji fitokimia pada Analisa data

Hasil penelitian uji fitokimia OHT meniran menunjukkan terdapat senyawa aktif berupa *flavonoid*, *tannin*, *phenolic* dan *saponin*. Hasil penelitian uji fitokimia sebelumnya pada meniran dengan menggunakan pelarut air didapatkan senyawa sekunder diantaranya *steroid*, *flavonoid*, *alkaloid*, *saponin*, *phenolic*, dan *quinon*.¹⁵ Aktivitas antibiotik pada meniran kemungkinan terjadi karena adanya senyawa sekunder, diantaranya *alkaloid*, *tannin*, *terpenoid*, *flavonoid*, dan *phenol*.¹⁶

Perbedaan ditemukannya senyawa diduga karena perbedaan bentuk atau jenis tumbuhan herbal yang digunakan, pada penelitian sebelumnya yaitu menggunakan ekstrak kasar meniran,¹⁵ sedangkan pada penelitian ini menggunakan tanaman herbal yang sudah dalam bentuk kemasan. Faktor internal dan eksternal pada tumbuhan juga berpengaruh terhadap senyawa yang dihasilkan. Faktor internal seperti gen yang terdapat pada tumbuhan dan faktor eksternal seperti cahaya, suhu, kelembapan, pH, kandungan unsur hara

didalam tanah dan ketinggian tempat.¹⁷ Faktor biologis dan Kimia juga kemungkinan mempengaruhi kualitas ekstrak pada tumbuhan. Faktor biologis, seperti jenis tumbuhan, lingkungan, penyimpanan bahan tumbuhan, umur tumbuhan dan bagian yang digunakan. Selanjutnya, faktor kimia seperti jenis senyawa aktif, metode ekstraksi, pelarut yang digunakan, kandungan logam berat dan kandungan pestisida.¹¹

Jenis pelarut yang digunakan dapat mempengaruhi rendemen yang dihasilkan. Suatu pelarut akan cenderung melarutkan senyawa yang memiliki tingkat kepolaran yang sama. *Flavonoid* merupakan senyawa yang bersifat polar,¹⁸ sehingga mudah terlarut dalam pelarut yang bersifat polar seperti aquades, etanol dan metanol.¹⁹ *Tannin* merupakan senyawa *phenolic* yang cenderung larut dalam air dan pelarut polar. *Saponin* dapat larut dalam air dan etanol tetapi tidak dapat larut dalam eter.²⁰ Salah satu kemungkinan yang menyebabkan tidak ditemukannya senyawa *alkaloid* adalah perbedaan sifat pelarut. Pada penelitian ini menggunakan pelarut polar, sedangkan *alkaloid* hanya bisa didapatkan apabila menggunakan pelarut nonpolar.²¹

Peran OHT meniran pada *S. aureus*

Hasil dari uji zona hambat OHT meniran *single disk* maupun *double disk* tidak ditemukan adanya zona bening pada semua dosis. Hal ini dapat terjadi diduga karena konsentrasi dosis yang digunakan terlalu rendah sehingga kuantitatif senyawa pada meniran kurang mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Hal ini dibuktikan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Adrianto (2021) Ekstrak herbal meniran pada konsentrasi 0,75% belum dapat menghambat pertumbuhan *P. acne* dan *S. aureus*, terjadinya hambatan terhadap *P. acne* pada konsentrasi 3% dengan hambatan sebesar 8,6 mm sedangkan *S. aureus* terjadi hambatan pada konsentrasi 1,5% sebesar 7 mm.²² Shilpa (2018) menyatakan ekstrak meniran mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan konsentrasi ekstrak yang digunakan lebih tinggi. Hasil dari penelitian tersebut menyatakan bahwa ekstrak *aqueous* meniran dengan konsentrasi 200×10^3 ppm dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* (± 20 mm) dan *E. coli* (± 26 mm).²³ Ekstrak aquades meniran pada konsentrasi $12,5 \times 10^3$ ppm merupakan konsentrasi hambat minimal (KHM) yang dapat menghambat pertumbuhan *S. aureus*, *P. aeruginosa* dan *K. aerogenes* sedangkan pada konsentrasi 50×10^3 ppm ekstrak aquades meniran merupakan konsentrasi bunuh minimum (KBM) terhadap bakteri *E. coli* dan *S. aureus*.²⁴ Perbedaan zona hambat yang didapatkan peneliti berbeda-beda karena sample ekstrak dan konsentrasi yang digunakan berbeda sehingga kandungan senyawa pun ikut berbeda.

Peran Amoksisilin pada *S. aureus*

Hasil dari uji zona hambat amoksisilin dengan konsentrasi 25 µg *single* maupun *double disk* mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* sebesar

≥ 27 mm. Berdasarkan *National Community for Clinical Laboratory Standard* (NCCLS, 2011) antibiotik dikatakan sensitif apabila zona hambat yang didapatkan ≥ 20 mm.²⁵ *S. aureus* merupakan bakteri positif yang memiliki struktur lapisan peptidoglikan yang tebal. Mekanisme amoksisilin terhadap *S. aureus* yaitu dengan berikatan dengan enzim transpeptidase sehingga dapat menyebabkan penghambatan dari reaksi transpeptidasi dan akhirnya menyebabkan terjadinya lisis pada dinding sel.²⁶ Penghambatan enzim transpeptidasi oleh penisilin disebabkan karena adanya kesamaan obat dengan *acyl-d-alanyl-d-alanine* yang terdapat pada dinding sel bakteri *S. aureus*.²⁷ Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa amoksisilin dapat bekerja dengan baik untuk melawan bakteri positif salah satunya *S. aureus*.²⁸ Hanifati (2020) zona hambat yang dihasilkan oleh amoksisilin yaitu sebesar ≥ 29 mm terhadap *S. aureus*.²⁹

Interaksi OHT meniran dan amoksisilin pada *S. aureus*

Hasil kombinasi amoksisilin dengan OHT meniran 220 ppm terhadap *S. aureus*, didapatkan hasil ND. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena penentuan konsentrasi yang rendah. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Santri (2020) kombinasi amoksisilin dengan OHT meniran konsentrasi 183.3 ppm menghasilkan interaksi ND. Interaksi kombinasi ND dapat terjadi karena tidak adanya interaksi yang saling menguatkan maupun melemahkan pada kombinasi amoksisilin dengan OHT meniran.³⁰

Pada konsentrasi 440 ppm jenis interaksi yang terjadi adalah potensiasi dan uji statistik One-way ANOVA menunjukkan hasil yang signifikan. Kejadian ini dimungkinkan karena konsentrasi OHT meniran merupakan konsentrasi yang optimal sehingga OHT meniran dan amoksisilin memiliki kemampuan antibiotik yang saling berinteraksi positif. Hasil uji fitokimia kualitatif OHT meniran memiliki senyawa aktif *flavonoid*, *tannin*, *phenolic*, dan *saponin*. Senyawa aktif tersebut dapat menghambat pertumbuhan *S. aureus*. Senyawa aktif *flavonoid* yang diketahui memiliki fungsi sebagai antibiotik yaitu *catechin*, *quercetin*, dan *rutin*. Mekanisme senyawa *catechin* sebagai antibiotik yaitu dengan memecahkan membran bakteri dengan mengikat lipid bilayer dan dengan inaktivasi atau menghambat sintesis enzim intraseluler dan ekstraseluler. *Quercetin* yaitu dengan meningkatkan permeabilitas membran bakteri. Sedangkan *rutin* dengan mengganggu struktur monolayer lipid.¹⁵ Senyawa *tannin* yang terdapat pada tanaman meniran yaitu *gallic acid*, *Geraniin*, *corilagin*, dan *ellagic acid*.¹⁶ Mekanisme *tannin* yang bekerja sebagai antibiotik yaitu dengan menghambat sintesis dinding sel dengan inaktivasi enzim transpeptidase yang berfungsi sebagai sintesis dinding bakteri atau dengan mengikat langsung dinding sel.³¹ *Corilagin* dapat berperan dalam mengurangi tingkat resisten antibiotik dengan menghambat aktivitas PBP2a dalam

MRSA.³¹ Senyawa *saponin* pada meniran yaitu - *glucogallin* dan *diosgenin* memiliki aktivitas antibiotik.¹⁶ Meniran juga memiliki senyawa aktif yang bersifat deterjen yaitu *saponin*. Mekanisme *saponin* sebagai antibiotik yaitu dengan meningkatkan permeabilitas membrane sel bakteri yang terjadi karena sifat deterjen sehingga memudahkan antibiotik untuk masuk kedalam sel bakteri tanpa merusak membrane dari sel bakteri tersebut.^{18,19} Mekanisme *phenolic* dengan merusak membran, penghambatan faktor virulensi dan menekan pembentukan biofilm pada bakteri.³² Amoksisilin juga bekerja pada dinding sel bakteri *S. aureus* dengan mengikat PBP pada dinding sel bakteri *S. aureus*, sehingga sintesis dinding sel bakteri terhambat dan mengakibatkan bakteri lisis dan mati. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Mahbub (2020) bahwa senyawa meniran memiliki sifat potensiasi dengan amoksisilin terhadap *S. aureus*.³³ Interaksi potensiasi kemungkinan terjadi karena senyawa aktif pada OHT meniran sama-sama bekerja pada dinding sel bakteri seperti amoksisilin.

Pada dosis Hasil kombinasi amoksisilin dengan OHT meniran 880 ppm didapatkan jenis interaksi antagonis, didapatkan hasil antagonis karena terjadi penurunan yang signifikan pada uji statistik One-way ANOVA. Perbedaan konsentrasi kombinasi dari obat dengan efek yang sama dapat menunjukkan perbedaan interaksi.³⁴ Hal tersebut dibuktikan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Trivena (2018) terjadi interaksi antagonis ketika peningkatan salah satu konsentrasi ekstrak.³⁵ Diduga terjadi karena jumlah senyawa, pada konsentrasi yang lebih besar efek dari senyawa-senyawa menjadi lebih besar sehingga mulai berpengaruh dan mengganggu respon obat lainnya.³⁵ Interaksi antagonis kompetitif terjadi karena kinerja senyawa meniran sama dengan amoksisilin namun efek antibiotik pada meniran tidak sebaik amoksisilin sehingga menghasilkan zona hambat yang lebih kecil. Interaksi antagonis juga dapat disebabkan oleh mekanisme *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan antioksidan yang terkandung dalam antibiotik dan herbal.³⁶ Hal tersebut sesuai dengan penelitian Rakhma (2020) ekstrak tapak liman dengan antibiotik amoksisilin terhadap *S. aureus* memiliki interaksi antagonis karena adanya ROS.³⁷ Amoksisilin diketahui dapat meningkatkan pembentukan ROS dengan menghambat *Electron 61 Transport Chain* (ETC) yang kemudian terakumulasi dalam sel. Keadaan stress oksidatif akibat penumpukan ROS dapat menyebabkan terjadinya perubahan struktur DNA. Senyawa aktif alkaloid dan fenol yang terdapat pada tanaman tapak liman memiliki aktivitas antioksidan yang menghambat kerja ROS. Oleh karena itu, kombinasi dari amoksisilin dan tapak liman dapat menghasilkan interaksi antagonis.³⁷

KESIMPULAN

Hasil Analisis data dan pembahasan penelitian uji fitokimia, zona hambat, dan interpretasi AZDAST dapat disimpulkan bahwa:

1. OHT meniran memiliki senyawa *flavonoid*, *phenolic*, *tannin*, dan *saponin*
2. OHT meniran tidak memiliki daya hambat terhadap bakteri *S. aureus* pada konsentrasi 220 ppm, 440 ppm dan 880 ppm.
3. Kombinasi OHT meniran konsentrasi 220 ppm dengan antibiotik amoksisilin bersifat ND terhadap bakteri *S. aureus*.
4. Kombinasi OHT meniran konsentrasi 440 ppm dengan antibiotik amoksisilin bersifat potensiasi terhadap bakteri *S. aureus*
5. Kombinasi OHT meniran konsentrasi 880 ppm dengan antibiotik amoksisilin bersifat antagonis terhadap bakteri *S. aureus*

SARAN

Saran untuk pengembangan dan perbaikan penelitian ini dimasa yang akan datang, antara lain:

1. Melakukan uji fitokimia kuantitatif untuk melihat jumlah kadar senyawa pada OHT meniran.
2. Melakukan uji *in silico* untuk melihat interaksi antar molekul senyawa pada OHT meniran dengan amoksisilin.
3. Melakukan uji perbandingan potensi penghambatan ekstrak kasar meniran dengan obat-obatan herbal produk pabrik seperti jamu, OHT dan fitofarmaka dalam satu penelitian.
4. Melakukan uji lanjutan *in vivo* untuk melihat senyawa OHT meniran yang berinteraksi dengan amoksisilin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA yang telah mendanai penelitian dan dr. Rahma Triliana, M.Kes., Ph.D sebagai *peer reviewer* jurnal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ryu S, Song PI, Seo CH, Cheong H, Park Y. Colonization and infection of the skin by *S. aureus*: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides. **International journal of molecular sciences**. 2014;15(5):8753–72.
2. Gordon LA. Staphylococcus aureus: A Well-Armed Pathogen. **Clinical Infectious Diseases**. 1998;26(5):1179–181.
3. Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. **Annual Review of Pathology**. 2016;11:343–64.
4. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. In: StatPearls. Treasure Island StatPearls Publishing; August 17, 2021
5. Mardiah. Uji Resistensi Staphylococcus aureus Terhadap Antibiotik, Amoxillin, Tetracyclin dan

- Propolis. **Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan**. 2017;8(16). 1-6
6. Maida S, Lestari K. Aktivitas Antibakteri Amoksisilin Terhadap Bakteri Gram Positif Dan Bakteri Gram Negatif. **Jurnal Pijar Mipa**. 2019
 7. Adzhar, M E H. 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**. 2020.
 8. Susilo, WA, Zainul FM, Risandiansyah R. 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**. 2019
 9. Putri IA. Efek Daya Hambat Kombinasi Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri*) dengan Antibiotik Amoksisilin, Kloramfenikol dan Kotrimoksazol terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. **Jurnal Kedokteran Komunitas**. 2019
 10. Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2006;58(12):1559-1570.
 11. Ditjen POM, 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
 12. Nugrahani R, Andayani Y, Hakim A. Skrining Fitokimia dari Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) dalam Sediaan Serbuk. **Procedia Kimia**. 2017;7(1).
 13. Ziaei-Daroukalei N, Ameri M, Zahraei-Salehi T, Ziaei-Daroukalei O, Mohajer-Tabrizi T, Bornaei L. AZDAST the new horizon in antimicrobial synergism detection. **MethodsX**. 2016;3:43-52.
 14. Bhargav HS, Shastri SD, Poornav SP, Darshan KM, Nayak MM. Measurement of the Zone of Inhibition of an Antibiotic, IEEE 6th **International Conference on Advanced Computing (IACC)**. 2016. 409-14,
 15. Górniak I, Bartoszewski R, Króliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant *flavonoids*. **Phytochemistry Review**. 2019;241-72.
 16. Kaur N, Kaur B, Sirhindi G. Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: A Review. **Phytotherapy Research**. 2017;31(7):980-1004.
 17. Katuuk RH, Wanget SA, & Tumewu P. Pengaruh Perbedaan Ketinggian Tempat Terhadap Kandungan Metabolit Sekunder Pada Gulma Babadotan (*Ageratum conyzoides* L.). **In COCOS**. 2019;1(4).
 18. Gillespie RJ, Paul. Chemical Bonding and Molecular Geometry. Oxford University Press, London. 2001
 19. Riyani A dan Adawiah. Ekstraksi *Flavonoid* metode Soxhletasi dari batang pohon pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) dengan berbagai jenis pelarut. Prosiding Simposium Nasional Inovasi dan Pembelajaran Sains. 2015
 20. Desiana KH. Daya Antibakteri Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* linn) Terhadap Bakteri *Enterococcus faecalis*. **Conservative Dentistry Journal**. 2016;6(2).
 21. Harborne JB. Metode Fitokimia. Edisi ke-2. Padmawinata K, Soediro I, penerjemah. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Terjemahan dari: *Phytochemical Methods*. 1987
 22. Adrianto D, Kumala S, Indrawati T. Pengembangan Sediaan Gel Antijerawat Kombinasi Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L) dan Ekstrak Daun Sirsak (*Annoni muricata* L). **Jurnal Sosial Sains**. 2021;1(11), 1-367.
 23. Shilpa VP, Muddukrishnaiah K, Thavamani BS, Dhanapal V, Arathi KN, Vinod, KR, et al. In vitro immunomodulatory, antifungal, and antibacterial screening of *Phyllanthus niruri* against to human pathogenic microorganisms. **Environmental Disease**. 2018;3(3), 63.
 24. Obiagwu IN, Okechalu, OB, Njoku MO. Studies on antibacterial effect of the leaves of *Phyllanthus niruri* on some enteric pathogens. **Nigerian Journal of Biotechnology**. 2011;23
 25. Sanu EM, Sanam MUE, Tangkonda E. (2015). Uji Sensitivitas Antibiotika Terhadap *Staphylococcus Aureus* Yang Diisolasi Dari Luka Kulit Anjing Di Desa Merbaun, Kecamatan Amarasi Barat Kabupaten Kupang. **Jurnal Kajian Veteriner**. 2015. 3(2), 175-189.
 26. Tortora GJ. Microbiology an introduction. Tortora GJ, Funke BR, Case CL, editors. Pearson Education. 2019
 27. Carroll KC, morse SA, mietzner T, miller S. jawetz, melnick and adelberg's medical microbiology 27th edition. mc graw hill education. 2016
 28. Suharyani I, Susilo R, Salsabila D, Nurcholisah N, Septiyati T, & Rahmasari Y. 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**. 2022;7(2), 101-108.
 29. Hanifati SY, Aini N, & Risandiansyah R. Efek Pemberian Kombinasi Jamu Tapak Liman (*Elephantopus Scaber* L.) Dengan Amoksisilin Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. **Jurnal Kedokteran Komunitas**. 2021;9(1).
 30. Santri RA, Fadli Z, & Risandiansyah R. Efek Pemberian Kombinasi Obat Herbal Terstandar *Phyllanthus niruri* L. dengan Chloramphenicol

- terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. **Jurnal Bio Komplementer Medicine**. 2020;7(2).
31. Farha AK, Yang QQ, Kim G, Li HB, Zhu F, Liu HY, et al. Tannins as an alternative to antibiotics. **Food Bioscienc**. 2020.
 32. Mikłasińska-Majdanik M, Kępa M, Wojtyczka R D, Idzik D, & Wąsik T J. Phenolic compounds diminish antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* clinical strains. **International journal of environmental research and public health**. 2018;15(10). 2321.
 33. Adzhar, M E H. 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**. 2020.
 34. Achmad A. Efektivitas Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia*) dan Buncis (*Phaseolus vulgaris*) untuk Penurunan Kadar Gula Darah dan AUC (Area Under Curve). **Pharmaceutical Journal of Indonesia**. 2016;2(1), 25-29.
 35. Trivena V. Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dan Daun Urang-aring (*Eclipta alba* (L.) L.) Menggunakan Metode DPPH. 2018.
 36. Dwary AF, Faisal F, & Risandiansyah R. 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**. 2020;7(1).
 37. Rakhma NA, Fadli Z, & Risandiansyah R. 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**. 2020;8(1).

