



**AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK METANOL SERBUK BIJI
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus*) TERHADAP PERTUMBUHAN
Methicillint Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)**



**PROGRAM STUDI D IV ANALIS KESEHATAN FAKULTAS ILMU
KEPERAWATAN DAN KESEHATAN UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH SEMARANG
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

Manuscript dengan judul

**AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK METANOL SERBUK BIJI NANGKA
(*Artocarpus heterophyllus*) TERHADAP PERTUMBUHAN *Methicillint Resistant*
Staphylococcus aureus (MRSA)**

Telah diperiksa dan disetujui untuk dipublikasi

Semarang, Oktober 2018



Muhammad Evy Prastiyanto, M.Sc
NIK. 28.6.1026.297

**SURAT PERNYATAAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Bagus Dwi Yulianto
NIM : G1C014044
Fakultas/Jurusan : Ilmu Keperawatan dan Kesehatan/DIV Analis Kesehatan
Jenis Penelitian : Tugas Akhir
Judul : Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metrhanol Serbuk Biji Cempedak (*Artocarpus heterophyllus*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Methicillint Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)
E-mail : dwibagoes17@gmail.com

Dengan ini menyatakan bahwa saya menyetujui untuk :

1. Memberikan hak bebas royalti kepada Perpustakaan Unimus atas penulisan karya ilmiah saya demi pengembangan ilmu pengetahuan.
2. Memberikan hak penyimpanan, mengalih mediakan/mengalih formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, serta menampilkannya dalam bentuk *softcopy* untuk kepentingan akademis kepada Perpustakaan Unimus, tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta.
3. Bersedia dan menjamin untuk menanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak perpustakaan Unimus, dari semua bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran hak cipta dalam karya ilmiah ini.

Dengan pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan semoga dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 26 Oktober 2018

Yang Menyatakan


METERAI
TEMPEL
6000
ENAM RIBURUPIAH
G1C014044
6000
ENAM RIBURUPIAH
(Bagus Dwi Yulianto)

AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK METANOL SERBUK BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus*) TERHADAP PERTUMBUHAN *Methicillint Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Bagus Dwi Yulianto¹, Ana Hidayati Mukaromah², M Evy Prastiyanto³

¹Program Studi D IV Analis Kesehatan Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang.

²Laboratorium Kimia Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang

³Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang.

Info Artikel	Abstrak
Keywords MRSA, Methanol, Biji nangka, MIC dan MBC	<i>Methicillint Resistant Staphylococcus aureus</i> merupakan bakteri patogen penyebab infeksi piogenik (Pembentuk nanah) pada manusia yang terdapat dirongga hidung dan kulit. Biji nangka mengandung senyawa <i>Flavonoid</i> , <i>saponin</i> , dan <i>tanin</i> . Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak methanol biji nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>) terhadap MRSA Metode pembuatan ekstrak serbuk biji nangka dengan metode maserasi menggunakan pelarut methanol. Pengujian antibakteri dilakukan dengan metode difusi sumuran. Pengujian MIC dan MBC dilakukan menggunakan metode microwell plate. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak methanol biji nangka dapat menghambat pertumbuhan MRSA konsentrasi 1000 mg/mL dengan rata-rata 6,1 mm. Uji statistik <i>Kruskal-Wallis</i> menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan zona hambat ekstrak methanol serbuk biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA. Hasil uji MIC hasil konsentrasi terendah yang mampu menghambat pertumbuhan MRSA adalah konsentrasi 31.5 mg/mL. Hasil uji MBC konsentrasi terendah yang mampu membunuh MRSA adalah konsentrasi 125 mg/mL.

Pendahuluan

Infeksi merupakan penyebab utama penyakit di dunia terutama di daerah tropis seperti Indonesia karena temperatur, dan kelembaban yang tinggi (Davey, 2005). Infeksi dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti virus, jamur, dan bakteri (Gibson, 1996). Salah satu contoh bakteri yang dapat menyebabkan penyakit infeksi adalah *Staphylococcus aureus*. Masalah infeksi *S.aureus* dahulu dapat diatasi dengan pemberian antibakteri penisilin, namun di Eropa telah mencapai lebih dari 90% (Yuwono, 2012). Persentase *metichillint resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) di Asia cukup tinggi yaitu mencapai 70% pada tahun 2007 (Clorinda, 2014), sedangkan di Amerika dari 94.000 kasus infeksi yang ada, sekitar 18.650 mengalami kematian akibat infeksi *S.aureus* (Karuniawati *et al.*, 2011). Infeksi bakteri MRSA di Asia Tenggara menurut Worl d

Health Organization (WHO) tahun 2013 yaitu mencapai 81% dan 37%. Data nasional di Indonesia belum diperbaharui, data terakhir pada tahun 2006 mencapai 23,5% (WHO, 2014).

Bakteri *S. aureus* merupakan penyebab utama infeksi piogenik (Pembentuk nanah) pada manusia yang terdapat dirongga hidung dan kulit sebagian besar populasi manusia. Jalur masuknya *S. aureus* ketubuh melalui folikel rambut, tusukan jarum atau melalui saluran pernafasan. Prototipe lesi *S. aureus* adalah furunkel atau abses local lainnya yang dapat menyebabkan nekrosis jaringan, menghasilkan enzim koagulasi yang mengkoagulasi fibrin di sekitar lesi dan di dalam saluran getah bening, mengakibatkan pembentukan dinding yang membatasi proses dan diperkuat oleh penumpukan sel radang dan jaringan fibrosis (Jawetz *et al.*, 1996). *S. aureus* juga bisa mengakibatkan infeksi pada luka pasca operasi (Jawetz *et al.*, 2007).

Corresponding Author :

Bagus Dwi Yulianto

Program Studi DIVAnalis Kesehatan Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang , Semarang Indonesia 50273

Email : Dwibagoes17@gmail.com

Penggunaan antibiotik secara besar-besaran untuk penyakit infeksi adalah faktor utama terjadinya resistensi. Banyak strain dari *Staphylococcus* telah resisten terhadap banyak antibiotik (Utama, 2006). Sejarah resistensi bakteri terhadap antibiotik diawali dari ditemukannya *S. aureus* yang resisten terhadap penisilin pada awal 1940-an. Sejak saat itu resistensi tunggal maupun multiple (multidrug resistance) dapat dipindahkan dari mikroorganisme satu ke mikroorganisme lainnya yang dirawat di rumah sakit (Dwiprahasto, 2005). Penisilin adalah antibiotik yang efektif dalam mengobati *S. aureus* sampai bakteri menjadi resisten sepanjang paruh kedua abad ke-20, antibiotik baru seperti methicillin dan vankomisin dikembangkan, yang berhasil mengobati infeksi *S. aureus* (Johnston et al., 2007).

Pengobatan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik memerlukan suatu bahan yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri yaitu dengan menggunakan tanaman obat yang mengandung zat aktif pembunuh bakteri salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid ini terdapat pada biji nangka (*Artocarpus*). Menurut Shanmugapriya et al., (2011) bahwa biji nangka (*Artocarpus heterophyllus*) mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan saponin yang merupakan senyawa yang berpotensi sebagai penghambat pertumbuhan bakteri (Patel et al., 2011). *Minimum Inhibitor Concentration* (MIC) adalah konsentrasi terendah antimikroba yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan hasil yang dapat dilihat dari pertumbuhan koloni pada media agar. Secara umum untuk menentukan MIC, pengenceran antimikroba dilakukan penurunan konsentrasi setengah dari konsentrasi terendah yang menunjukkan hambatan pertumbuhan dengan jelas baik dilihat secara visual maupun non visual (Soleha, 2015). Banyak penelitian yang telah menyatakan bahwa biji nangka yang memiliki potensi sebagai tanaman obat karena memiliki banyak khasiat, salah satunya adalah sebagai antibakteri Pada

penelitian sebelumnya belum pernah dilakukan penelitian tentang aktivitas antibakteri ekstrak metanol biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA.

Berdasarkan uraian di atas perlu dilakukan penelitian tentang aktivitas antibakteri ekstrak metanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus*) terhadap pertumbuhan MRSA.

Metode

1. Ekstrak Methanol Serbuk Biji Nangka

Biji nangka dicuci terlebih dahulu kemudian dipotong kecil-kecil. Setelah itu biji nangka dikeringkan di dalam alat lemari pengeringan pada suhu 60⁰ C selama 24 jam. Biji nangka yang telah dikeringkan dihaluskan menggunakan blender kemudian serbuk diayak menggunakan ayakan tepung berukuran 100 mesh. Serbuk biji nangka sebanyak 200 gram direndam dengan methanol 600 mL dalam beaker glass diaduk setiap 2 jam dan ditutup rapat menggunakan aluminium foil simpan selama 1 malam. Larutan disimpan selama 1 malam disaring diambil filtratnya, filtrat hasil saringan dikumpulkan. Serbuk yang sudah disaring direndam lagi dengan proses pengulangan sebanyak 2 kali seperti prosedur diatas. Filtrat dari ekstrak biji nangka diuapkan menggunakan waterbath pada suhu 50⁰ C hingga diperoleh ekstrak kental biji nangka. Ekstrak kental biji nangka dibuat konsentrasi 1000 mg/mL, 700 mg/mL, 500 mg/mL, 200 mg/mL dan 100 mg/mL.

2. Persiapan Kultur Bakteri

Suspensi bakteri MRSA didapat dari Laboratorium Mikrobiologi Analisis Kesehatan Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan (FIKKES) Universitas Muhammadiyah Semarang. Bakteri disuburkan pada media BHI diinkubasi selama 18 – 24 jam pada suhu 37°C, kemudian dikultur pada media BAP untuk persiapan suspensi sel. Suspensi sel bakteri dihomogenisasi dan disesuaikan dengan standar Mc Farland 0,5.

3. Penentuan Aktivitas Antibakteri

Siapkan 5 cawan media MHA dimasing-masing media diinokulasi MRSA dilakukan dengan cara dipipet 100 µL suspensi bakteri, dimasukkan ke dalam media MHA diratakan

menggunakan kapas lidi steril, didiamkan selama 10 menit, selanjutnya dibuat sumuran pada permukaan media dengan menggunakan *cork borer* diameter 1cm. Dari 5 media MHA masing-masing media dibuat 5 lubang sumuran dengan variasi jumlah perlakuan yang sama mulai dari variasi jumlah perlakuan 1000 mg/mL sampai 100 mg/mL. Tiap sumuran diisi dengan ekstrak sebanyak 200 µL menggunakan mikropipet kemudian diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 24 jam. Medium yang telah diinkubasi diamati dan diukur diameter zona hambat. Pada penelitian ini terdapat 5 variasi perlakuan ekstrak yaitu 1000 mg/mL, 700 mg/mL, 500 mg/mL, 200 mg/mL, dan 100 mg/mL.

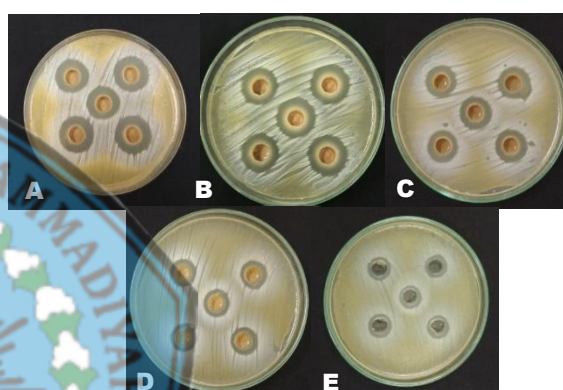
4. Penentuan MIC dan MBC

Langkah pertama buat kontrol mengisi sumuran 1-12 pada microplate dengan media MH Broth sebanyak 100 µl. Pengenceran antimikroba dipipet 100 µl dimasukkan ke dalam sumuran 1. Kemudian dipipet 100 µl dari sumuran 1 masuk ke sumuran 2, lakukan perlakuan tersebut sampai pada sumuran 12. Pada sumuran ke 12 larutan diambil 100 µl dan dibuang, sehingga didapatkan volume pada masing-masing sumuran adalah 100 µl. Kemudian buat test dengan cara yang sama dengan kontrol selanjutnya ditambahkan 100 µl suspensi bakteri pada sumuran 1-12, dihomogenkan menggunakan mikropipet. Semua sumuran pada microplate yang sudah terisi ditutup dengan selotip, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. MBC merupakan konsentrasi terendah antibakterial yang mampu membunuh bakteri pada media selama waktu yang ditentukan (Soleha, 2015). Penentuan nilai MBC ditandai dengan tidak tumbuhnya bakteri pada media BAP yang ditentukan dengan cara dari microplate hasil uji MIC (Gambar 7) diambil satu oese suspensi biakan dan diinokulasikan pada media BAP diinkubasi 24 jam pada suhu 37°C setelah 24 jam masing-masing sumuran dikultur pada media BAP diinkubasi dan ditunggu selama 24 jam untuk selanjutnya dilakukan pengamatan untuk menentukan konsentrasi hambat

minimum dengan melihat pertumbuhan bakteri.

Hasil

Hasil penelitian yang diperoleh pada aktivitas antibakteri ekstrak methanol biji nangka (*A heterophyllus*) terhadap pertumbuhan MRSA dengan variasi konsentrasi konsentrasi 100 mg/mL sampai konsentrasi 1000 mg/mL dilakukan 5 kali pengulangan setiap sumuran diisi 200 µl. Hasil zona hambat ekstrak methanol biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA tertera pada Gambar 6.



Gambar 6. Hasil uji ekstrak methanol serbuk biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA dengan lima kali perlakuan. Konsentrasi 1000 mg/mL (A), konsentrasi 700 mg/mL (B), konsentrasi 500 mg/mL (C), konsentrasi 200 mg/mL (D), dan konsentrasi 100 mg/mL (E).

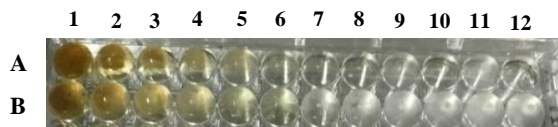
Hasil uji daya hambat ekstrak methanol serbuk biji nangka mampu menghambat semua konsentrasi terhadap pertumbuhan MRSA.

Tabel 4. Diameter zona hambat ekstrak methanol biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA.

Pengulangan	Diameter Zona Hambat Ekstrak Methanol Biji Nangka				
	100 mg/m	200 mg/m	500 mg/m	700 mg/m	1000 mg/m
	L	L	L	L	L
1	1,5	2,5	4	5	6
2	1,5	2,5	4	5	6,5
3	1,5	2,5	4	5	6
4	1,5	2,5	4	5	6
5	1,5	2,5	4	5	6
Rata-rata	1,5	2,5	4	5	6,1

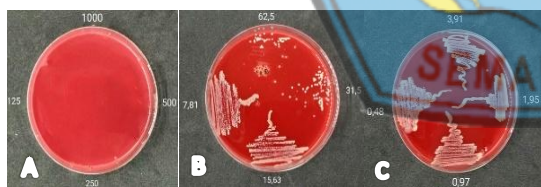
Tabel 4. menunjukkan bahwa semua konsentrasi dapat menghambat pertumbuhan

MRSA yang ditandai dengan adanya zona jernih disekitar sumuran. Dari konsentrasi 100 mg/mL dengan ukuran rata-rata zona hambat 1,5 mm sampai dengan konsentrasi 1000 mg/mL dengan ukuran zona hambat 6,1 mm mengalami perluasan zona hambat, jadi semakin besar konsentrasi ekstrak methanol biji nangka semakin besar zona hambat yang dihasilkan. .



Gambar 7.(A) Kontrol. (B) Hasil uji MIC ekstrak methanol serbuk biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA

Hasil uji MIC ekstrak methanol serbuk biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA menunjukkan kejernihan (tidak terdapat pertumbuhan bakteri) terendah pada sumuran konsentrasi 31,25 mg/mL. Nilai MIC ditentukan dengan mengamati kadar terkecil yang masih jernih menunjukkan tidak ada pertumbuhan bakteri. Nilai MIC berlawanan dengan sensitivitas mikroba yang diuji. Semakin rendah nilai MIC dari sebuah antibiotika, sensitivitas dari bakteri akan semakin besar (Jawetz *et al.*,1996)



Gambar 8. Hasil uji MBC ekstrak methanol serbuk biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA konsentrasi 1000 mg/mL 500 mg/mL 250 mg/mL 125 mg/mL (A), konsentrasi 62,5 mg/mL 31,25 mg/mL 15,6 mg/mL 7,81 mg/mL (B), konsentrasi 3,91 mg/mL 1,95 mg/mL 0,97 mg/mL dan konsentrasi 0,48 mg/mL (C).

Hasil uji MBC ekstrak methanol serbuk biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA menunjukkan tidak terdapat pertumbuhan koloni bakteri terendah pada konsentrasi 125 mg/mL. Penentuan nilai

MBC ditandai dengan tidak terdapat pertumbuhan koloni bakteri pada media BAP.

Tabel 5. Hasil MIC dan MBC ekstrak methanol biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA

Well	Konsentrasi Ekstrak methanol serbuk biji nangka (mg/mL)	MIC	MBC
1	1000	-	-
2	500	-	-
3	250	-	-
4	125	-	-
5	62,5	-	+
6	31,25	-	+
7	15,62	+	+
8	7,81	+	+
9	3,91	+	+
10	1,95	+	+
11	0,97	+	+
12	0,48	+	+

Keterangan : + (ada pertumbuhan bakteri)
- (tidak ada pertumbuhan bakteri)

Diskusi

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi dan metode pengenceran (dilusi). Disc diffusion test atau uji difusi cakram dilakukan dengan mengukur diameter zona bening (clear zone) yang merupakan petunjuk adanya respon penghambatan pertumbuhan bakteri oleh suatu senyawa antibakteri dalam ekstrak (Hermawan *et al.* 2007). Metode yang digunakan pada penelitian ini menggunakan metode difusi cara sumuran. Pada media dibuat suatu lubang yang diisi dengan ekstrak methanol biji nangka kemudian diinkubasi sesuai dengan suhu dan waktu uji mikroba. Setelah diinkubasi dilakukan pengamatan dengan melihat zona hambatan di sekeliling lubang, daya hambat diketahui dari adanya zona daerah jernih disekeliling lubang sumuran (Prayogo, 2013) Semakin besar diameter zonanya, maka semakin besar daya hambatnya. Penelitian ini dilakukan pengulangan sebanyak 5 kali berdasarkan rumus perhitungan (Federer, 1977).

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 4 menunjukkan diameter zona hambat serbuk biji nangka terhadap pertumbuhan MRSA pada konsentrasi 100 mg/mL rata-rata zona hambat 1,5 mm, 200 mg/mL 2,5 mm, 500 mg/mL 4 mm, 700 mg/mL rata-rata zona

hambat 5 mm dan konsentrasi 1000 mg/mL rata-rata zona hambat 6,12 mm. Uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* menunjukkan Nilai Sig. = 0.017 < α = 0.05 maka H_0 ditolak, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Data yang tidak terdistribusi normal dilanjutkan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis* untuk menguji ada tidaknya perbedaan dari 5 perlakuan. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan Nilai Sig. = 0.000 < α = 0.05 maka dapat ditarik kesimpulan bahwa ada perbedaan yang signifikan dalam tiap konsentrasi terhadap pertumbuhan MRSA, yang ditandai zona jernih disekeliling sumuran dari data tersebut dilakukan uji statistik yang menunjukkan hasil perbedaan zona hambat. Senyawa flavonoid memiliki mekanisme untuk menghambat pertumbuhan bakteri yaitu merusak dinding sel bakteri, merubah permeabilitas sel dan menghambat sintesis asam nukleat dan protein pada bakteri. Sehingga pada konsentrasi yang lebih tinggi memiliki kandungan senyawa antibakteri yang lebih banyak. Hal ini sesuai dengan penelitian Rahayu (2013)

MIC merupakan konsentrasi terendah dari antibiotika atau antimikrobia yang dapat menghambat pertumbuhan mikroba berdasarkan kekeruhan (ada pertumbuhan bakteri) dan kejernihan (tidak ada pertumbuhan bakteri) pada media MH Broth yang sudah diinkubasi 18-24 jam pada suhu 37°C Pada Gambar 7 pengujian MIC menunjukkan kejernihan pada konsentrasi 31,25 mg/mL, nilai MIC diperoleh menggunakan metode *Microwell Plate* dengan cara mengamati kadar terkecil yang masih jernih dari suspensi bakteri yang telah diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C, dapat disimpulkan bahwa mulai konsentrasi 15,63 mg/mL, 7,81 mg/mL, 3,91 mg/mL, 1,95 mg/mL, 0,97 mg/mL dan 0,48 mg/mL menunjukkan kekeruhan (terdapat pertumbuhan bakteri). Sedangkan MBC merupakan konsentrasi terendah antibakterial yang mampu membunuh bakteri pada media selama waktu yang ditentukan (Soleha, 2015). Penentuan nilai MBC ditandai dengan tidak tumbuhnya bakteri pada media BAP.

Sedangkan pengujian MBC pada Gambar 8 menunjukkan tidak adanya pertumbuhan koloni bakteri MRSA terendah pada media BAP pada konsentrasi 125 mg/mL. Nilai MBC diperoleh dengan cara melihat ada tidaknya pertumbuhan koloni bakteri MRSA pada media BAP. Biji nangka (*Artocarpus heterophyllus*) mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan saponin yang merupakan senyawa yang berpotensi sebagai penghambat pertumbuhan bakteri (Patel *et al.*, 2011).

Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik, menghambat banyak reaksi oksidasi, baik secara enzim maupun non enzim. Flavonoid merupakan golongan terbesar senyawa fenol (Sjahid, 2008). Mekanisme kerja flavonoid berfungsi sebagai antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mengganggu keutuhan membran sel bakteri. Mekanisme kerjanya dengan cara mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sel tanpa dapat diperbaiki lagi (Juliantina 2008). Pada penelitian aktivitas antibakteri ekstrak methanol serbuk biji nangka variasi konsentrasi 1000 mg/mL, 700 mg/mL, 500 mg/mL 200 mg/mL, dan 100 mg/mL mampu menghambat pertumbuhan MRSA.

Referensi

- Clorinda FR. Uji Kemampuan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In Vitro. 2014.
- Davey, P. 2005. At a Glance Medicine. Penerbit Erlangga, Jakarta
- Dwiprahasto I. Kebijakan untuk meminimalkan risiko terjadinya resistensi bakteri di unit perawatan intensif rumah sakit. JMPK. 2005; 8(4):177-81.
- Federer, W.T. (1977) Experimental Design Theory And Application, Third Edition. New Delhi: Oxford and IBH Publishing Co

- Gibson, J.M. 1996. Mikrobiologi dan Patologi Modern untuk Perawat. LK. G Diterjemah oleh Somasprasada. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hermawan, A., 2007, Pengaruh Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Dengan Metode Difusi Disk, Artikel Ilmiah, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga Surabaya.
- Radmawinata dan I. Soediso, penerbit ITB, Bandung, 1991, 5-9..
- Jawetz, E., Melnick, J. L., Adelberg, E. A. 1996. *Staphylococcus*. In: Mikrobiologi Kedokteran, Edisi ke20. Jakarta: EGC. 211-217
- Jawetz; Melnick; dan Adelberg's. 2008. Mikrobiologi Kedokteran. Salemba Medika. Jakarta.
- Johnston C P, Stokes a K, Ross T, et al. (2007) *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare workers at a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28, 1404-7
- Juliantina, F. (2008). Manfaat Sirih Merah sebagai Agen Antibakteri terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif. UII
- Karuniawati A, Kiranasari A, Ikaningsih I, Kadarsih R. Emerging Resistance Pathogen: Recent Situation in Asia, Europe, USA, Middle East, and Indonesia. *Journal of the Indonesian Medical Association*. 2011;57(03).
- Organization WH. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance: World Health Organization; 2014
- Patel RM, Patel SK. Cytotoxic activity of methanolic extract of *Artocarpus heterophyllus* againsts A549, Hela and MCF-7 cell lines. *J App Pharm Sci* 2011; 1:167-71
- Patel, S., Shah, N., Nagesh, C., Venkatesh, J.S., dan Shankraiah, M. 2011, Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Losartan Potassium, *Pharmacology online*, 2 : 50-57.
- Prayoga, E. 2013. Perbandingan Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L) Dengan Metode Difusi Disk dan Sumuran Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. Tesis. 1-33. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta
- Shanmugapriya, K., P. S. Saravana, H. Payal, S. P. Mohammed, & W. Binnie. 2011. Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents of *Artocarpus heterophyllus* and *Manilkara zapota* seeds and its reduction potential. *International Journal*
- Soleha, T. 2015. Uji kepekaan terhadap antibiotik. Universitas Lampung. Lmpung
- Sjahid, L.R. 2008. Isolasi dan Identifikasi Flavonoid dari Daun Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.). Universitas Muhammadiyah Surakarta of *Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3 (5): 256-260
- Utama, 2006. Konsep Dasar Farmakologi Panduan Untuk Mahasiswa terjemahan oleh Huriawati Hartanto. Jakarta: EGC.
- Yuwono Y. *Staphylococcus aureus* dan Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 2012.