

INTERAKSI JAMU JATI BELANDA (*Guazuma ulmifolia*) DENGAN ANTIBIOTIK AMOKSISILIN TERHADAP BAKTERI *Streptococcus mutans*

Muhammad Sandy Ali Yafie, Arif Yahya, Rio Risandiansyah*

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Aterosklerosis dapat terjadi akibat infeksi kronis bakteri *S. mutans* yang dapat diterapi dengan amoksisilin. Jamu jati belanda sering digunakan sebagai obat antiaterosklerosis karena efek hipolipidemia dan antibakterinya antibakteri. Kombinasi herbal dan antibiotik telah banyak diteliti namun, interaksi jamu jati belanda dan amoksisilin belum pernah dilakukan, sehingga sebab itu penelitian perlu dilakukan tentang interaksi antibakteri jamu jati belanda dengan amoksisilin terhadap bakteri *S. mutans*.

Metode: Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorium in vitro. Jamu jati belanda dilarutkan dengan metanol hingga 5 variasi dosis 400×10^3 ppm, 200×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, dan 25×10^3 ppm. Zona hambat kombinasi jamu jati belanda dan amoksisilin $25 \mu\text{g}$ dilakukan dengan metode Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test dan diukur dengan jangka sorong. Nilai interaksi dilakukan dengan metode Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST). Signifikansi ditentukan dengan $p < 0,05$.

Hasil: Dosis terbaik kombinasi jamu jati belanda dengan amoksisilin didapatkan hasil aditif pada dosis 400×10^3 ppm ($28,11 \pm 3,43$ mm). Untuk dosis yang lain interaksi bersifat *not-distinguishable* dengan amoksisilin. Hal ini terjadi karena semakin tinggi dosis ekstrak maka semakin tinggi zona hambat yang terbentuk.

Kesimpulan: Dosis 400×10^3 ppm jamu jati belanda berinteraksi aditif dengan antibakteri amoksisilin terhadap bakteri *S. mutans*.

Kata Kunci: *Guazuma ulmifolia*, Jamu, Amoksisilin, ZOI, Kombinasi Antibiotik dan Herbal

*Korespondensi:

Rio Risandiansyah, S. Ked., M.P., PhD

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

e-mail: riorisandiansyah@unisma.ac.id

INTERACTION OF *Guazuma ulmifolia* JAMU WITH AMOXICILLIN ANTIBIOTICS AGAINST *Streptococcus mutans* BACTERIA

Muhammad Sandy Ali Yafie, Arif Yahya, Rio Risandiansyah*

*Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis can occur due to chronic infection with *S. mutans* bacteria which can be treated with amoxicillin. *Guazuma ulmifolia* jamu is often used as an antiatherosclerosis drug because of its hypolipidemic and antibacterial effects. The combination of herbs and antibiotics has been widely studied, however, the interaction of the *Guazuma ulmifolia* jamu and amoxicillin has never been carried out, therefore research needs to be done on the antibacterial interaction of *Guazuma ulmifolia* jamu with amoxicillin against *S. mutans* bacteria.

Methods: The research was conducted in an experimental laboratory in vitro. *Guazuma ulmifolia* jamu were dissolved with methanol up to 5 doses of 400×10^3 ppm, 200×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, and 25×10^3 ppm. The inhibition zone of the combination of *Guazuma ulmifolia* jamu and amoxicillin $25 \mu\text{g}$ was carried out according to the Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test method and measured with a caliper. The interaction value was carried out using the Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST) method. Significance was determined with $p < 0.05$.

Results: The best dose of the combination of *Guazuma ulmifolia* jamu with amoxicillin obtained additive results at a dose of 400×10^3 ppm (28.11 ± 3.43 mm). For other doses, the interaction is not-distinguishable with amoxicillin. This happened because the higher the extract dose, the higher the inhibition zone formed.

Conclusion: The dose of 400×10^3 ppm *Guazuma ulmifolia* jamu interacts additively with the antibacterial of amoxicillin against *S. mutans* bacteria.

Keywords: *Guazuma ulmifolia*, Jammu, Amoxicillin, ZOI, Combination of Antibiotics and Herbs

*Correspondence:

Rio Risandiansyah, S. Ked., M.P., PhD

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

e-mail: riorisandiansyah@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Aterosklerosis tergolong sebagai resiko tinggi kejadian kardiovaskuler di Indonesia dengan nilai resiko $\geq 30\%$ untuk 10 tahun kedepan¹. Aterosklerosis dapat terjadi karena inflamasi kronis dengan infeksi dan inflamasi kronis steril²⁻⁴. Inflamasi kronis dengan infeksi dapat disebabkan oleh *Helicobacter pylori*, bakteri periodontal (grup *Streptococcus viridans*, *Actinomyces comitans* dan *P. mirabilis*) dan *S. pneumoniae*^{5,6}. Bakteri periodontal merupakan penyebab tersering infeksi pada aterosklerosis⁶. Bakteri dari grup *S. viridans* yaitu *Streptococcus mutans* menginfeksi plak aterosklerotik dengan membentuk biofilm⁵⁻⁸. Infeksi *S. mutans* dapat berkembang sistemik menjadi endokarditis^{9,10}. Kondisi ini dapat diterapi dengan antibiotik antara lain amoksisilin.

Antibiotik amoksisilin digunakan sebagai terapi infeksi pada aterosklerosis karena efektif membunuh bakteri gram positif dan negatif¹¹. Amoksisilin dan Penisilin G merupakan salah satu lini terapi dalam infeksi *S. Mutans*¹². Penggunaan amoksisilin dapat dikombinasikan dengan obat herbal dan diketahui dapat dijadikan sebagai terapi terobosan di masa depan. Kombinasi herbal dan antibiotik dapat digunakan sebagai adjuvant yang meningkatkan kerja dari antibiotik^{13,14}, salah satu herbal yang memiliki potensi untuk dikombinasikan dengan antibiotik adalah jati belanda (*Guazuma ulmifolia*).

Jati belanda merupakan salah satu produk obat herbal jamu yang sudah distandarisasi dengan bahan utama tanaman jati belanda. Jati belanda diklaim memiliki kemampuan antilemak dan antiaterosklerosis^{15,16}. Pada penelitian lain, jati belanda memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. Mutans*¹⁷. Kedua kemampuan ini membuat jamu jati belanda dapat lebih spesifik bekerja pada aterosklerosis akibat inflamasi kronis dengan infeksi. Kombinasi herbal bersama dengan amoksisilin berinteraksi sinergis dan meningkatkan aktivitas antibakteri amoksisilin¹⁸ namun, penelitian yang menguji interaksi amoksisilin jamu jati belanda belum dilakukan. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dilakukan uji interaksi penggunaan jamu jati belanda (*Guazuma ulmifolia*) bersamaan dengan antibiotik amoksisilin pada penyakit kronis aterosklerosis yang mengalami infeksi bakteri *Streptococcus mutans*.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian eksperimental laboratorik secara in vitro yang dilakukan di Laboratorium Pusat Riset Kedokteran (LPRK) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) pada bulan juni-juli 2021.

Sampel Penelitian

Bakteri *S. mutans* yang terstandar didapat dari Laboratorium Mikrobiologi UMM. Obat herbal jamu jati belanda (BRD JATI BELANDA) di produksi oleh pabrik PT Industri Jamu Borobudur, Semarang. Cakram

antibiotik amoksisilin 25 μg diproduksi oleh Oxoid Ltd, Basingstoke, Inggris Raya.

Penentuan Fitokimia Kualitatif

Penentuan fitokimia kualitatif kandungan senyawa aktif pada jamu jati belanda dilakukan dengan mencampur 2 gram serbuk jamu dengan akuades sebanyak 20 ml, kemudian dipanaskan diatas Bunsen dan disaring. Uji fitokimia kualitatif yang dilakukan berupa uji flavonoid dengan menambahkan 3 tetes HCl pekat dan serbuk Mg pada sampel, uji alkaloid menggunakan 3 reagen Mayer, Dragendroff dan Bouchardat, uji tanin dengan menambahkan FeCl_3 3%, uji terpenoid menggunakan reagen Bouchardat, dan uji saponin dengan menambahkan 10 tetes akuades panas¹⁹.

Ekplorasi Pelarut

Sediaan jamu jati belanda dalam bentuk kapsul dikeluarkan sehingga tersisa serbuk isi. Sediaan serbuk ditimbang dan dicampur dengan 3 pelarut uji yaitu metanol, etanol dan akuades dengan perbandingan sediaan serbuk dibanding pelarut adalah 1:10 kemudian diaduk setiap 15 menit selama 2 jam. Setelah diaduk, larutan disaring kemudian dievaporasi di dalam oven selama 2-3 jam dengan suhu 40°C . Kertas saring kemudian ditimbang dengan mengurangi berat endapan dengan berat kertas untuk diketahui berat bersih endapannya. Pelarut dengan berat endapan paling sedikit adalah metanol yang akan digunakan dalam uji eksplorasi dosis. Selanjutnya, larutan jamu disaring menggunakan membran filter agar larutan steril.

Eksplorasi Dosis Jamu Jati Belanda Sebagai Antibakteri

Eksplorasi dosis larutan metanol jamu jati belanda menggunakan metode ZOI (*Zone of Inhibition*) dengan metode Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test²⁰. Cakram larutan jamu terdiri dari variasi dosis yang diuji yaitu $3,125 \times 10^3$ ppm, $6,25 \times 10^3$ ppm, $12,5 \times 10^3$ ppm, 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm dan 100×10^3 ppm dan 0 ppm sebagai variabel kontrol. Dosis terendah yang didapatkan adanya bentukan zona bening setelah pengukuran akan digolongkan sebagai dosis hambat minimum zona hambat larutan metanol jamu jati belanda.

Penentuan Dosis Larutan Jamu Jati Belanda Dan Pembuatan Cakram

Penentuan dosis larutan jamu jati belanda melanjutkan dari hasil uji eksplorasi dosis. Setelah didapatkan dosis hambat minimum dari uji eksplorasi dosis maka rentang pengujian dosis dapat ditentukan. Rentang dosis akan berupa rentang dari dosis hambat minimum yang ditambahkan dua dosis tambahan pada ambang atas dan ambang bawah dosis. Dosis tambahan akan berupa dua kali lipat dosis hambat minimum kelipatan atas dan bawah. Apabila tidak didapatkan zona hambat dalam uji eksplorasi atau rata-rata zona hambat $< 14 \text{ mm}^2$, maka dosis yang dipilih untuk pengujian

adalah dosis 100×10^3 ppm.

Pengujian ZOI Dengan Metode AZDAST dan Interpretasi Hasil Interaksi

Bakteri yang telah diremajakan distandarisasi dengan standar *McFarland* 0,5. Media MHA dibuat sesuai instruksi dari produsen. MHA dibuat dengan dua botol, botol pertama sebagai 'lem' perekat, sebanyak 100 ml, sedangkan botol kedua untuk uji zona inhibisi sebanyak 1 liter yang sudah bercampur dengan formula MHA. Sediaan MHA untuk zona inhibisi kemudian di autoklaf di suhu 121°C selama 15 menit. Bakteri yang telah distandarisasi *McFarland* kemudian diinokulasikan kedalam media MHA.

Untuk melakukan uji AZDAST, cakram antibiotik dan herbal terlebih dahulu harus ditanam di dasar cawan petri. Untuk melakukan hal tersebut, cakram antibiotik dan herbal dicelupkan ke dalam media MHA 'lem' yang berbentuk semisolid dengan menjaga suhu medium tersebut pada 50°C menggunakan hotplate. Setelah semua cakram terpasang di dasar cawan petri, media MHA dituang hingga setengah ketinggian cawan petri ($\pm 20 - 25$ ml). Kemudian cawan petri berisi cakram dan bakteri diinkubasi selama 18 jam pada suhu 35°C . Setelah itu diagonal zona hambatan dapat diukur dengan penggaris atau kaliper. Daya hambat ditentukan dari diameter zona bening di sekitar cakram²².

Interpretasi interaksi kombinasi antibiotik dan jamu dinilai menggunakan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test* (AZDAST) sesuai pada **Tabel 1**²².

Tabel 1 Interpretasi hasil berdasarkan metode AZDAST

| Kombinasi Yang Didapatkan | Interpretasi Uji |
|---|----------------------------|
| Apabila H-AB lebih besar dari H dan AB dan lebih kecil atau lebih besar dari H-H dan/atau AB-AB | Sinergis |
| Apabila salah satu dari H atau AB sama dengan 0 serta H-AB lebih besar dari H dan AB dan lebih kecil atau lebih besar dari H-H dan/atau AB-AB | Potensiasi |
| Apabila H-AB lebih kecil dari H atau AB (atau bisa lebih kecil pada salah satunya) | Antagonis |
| Apabila H-AB sama dengan H-H dan/atau AB-AB (mana yang lebih besar dari H dan AB) | Aditif |
| Apabila H-AB sama dengan salah satu dari H atau AB (sama dengan yang lebih besar dari H atau AB) | <i>Not distinguishable</i> |

Keterangan: H= Herbal, AB= Antibiotik, H-AB=Herbal-Antibiotik

Analisa Data Statistik

Penghitungan rata-rata dan standar deviasi didapatkan dengan menghitung hasil ZOI tunggal dan kombinasi menggunakan SPSS. Analisa statistika yang digunakan adalah tes *Kruskal-Wallis* dengan *post-test Mann-Whitney*.

HASIL DAN ANALISA DATA

Hasil Penilaian Fitokimia Kualitatif

Pada penelitian fitokimia kualitatif dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif pada jamu jati belanda seperti pada **Tabel 2**.

Tabel 2 kandungan senyawa aktif jamu jati belanda

| No | Identifikasi senyawa | Parameter | Hasil |
|----|----------------------|---|-------|
| 1 | Flavonoid | Jingga, merah bata, merah muda, merah tua | + |
| 2 | Alkaloid | | |
| | <i>Meyer</i> | Endapan putih | + |
| | <i>Dragendorff</i> | Endapan jingga | - |
| 3 | <i>Bouchardat</i> | Endapan coklat | + |
| | Terpenoid | | |
| | Steroid | Hijau kebiruan | - |
| 4 | Triterpenoid | Orange, jingga kecoklatan | + |
| | Saponin | Busa permanen | + |
| 5 | Tanin/Fenol | Cokelat Kehitaman, Biru Kehitaman | + |

Keterangan: (+) = positif, (-) = negatif

Pada **Tabel 2** tanda positif ada pada flavonoid, alkaloid pada reagen uji *Meyer* dan *Bouchardat*, terpenoid jenis triterpenoid, saponin dan tanin/fenol. Hal ini menunjukkan bahwa hanya kandungan jamu jati belanda hanya ditemukan flavonoid, alkaloid, triterpenoid turunan dari terpenoid, saponin dan tanin/fenol namun tidak ditemukan kandungan steroid.

Hasil Pengukuran Zone of Inhibition (ZOI) Eksplorasi Variasi Dosis Larutan Jamu Jati Belanda

Hasil Pengukuran zona hambat (ZOI) kombinasi jamu *Guazuma ulmifolia* dengan antibiotik amoksisilin terhadap bakteri *S. mutans* pada **Gambar 1**.



Gambar 1 Hasil ZOI eksplorasi dosis Berdasarkan hasil pengukuran zona hambat (ZOI)

eksplorasi variasi dosis larutan jati belanda terlihat pada dosis $3,125 \times 10^3$ ppm, $6,25 \times 10^3$ ppm, $12,5 \times 10^3$ ppm, 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm dan memiliki diameter ZOI $< 14 \text{ mm}^2$, sehingga dosis tertinggi yaitu 100×10^3 ppm yang digunakan sebagai dosis minimum zona hambat jati belanda. Rentang variasi diambil dari dua kelipatan keatas dan kebawah dosis 100×10^3 ppm sehingga didapatkan rentang dosis untuk uji ZOI dengan metode AZDAST yaitu 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 200×10^3 ppm dan 400×10^3 ppm.

Hasil Pengukuran Zone of Inhibition (ZOI) Kombinasi Jamu *Guazuma ulmifolia* Dengan Amoksisilin Terhadap Bakteri *S. mutans*

Pengukuran ZOI kombinasi herbal dan antibiotik dilakukan dengan mengukur panjang diameter zona bening yang terbentuk disekitar cakram dalam satuan mm, seperti yang terlihat pada **Gambar 2** yang menunjukkan bahwa setiap cakram kombinasi jamu jati belanda dengan amoksisilin terhadap bakteri *S. mutans*. Perhitungan pengukuran ZOI kombinasi *Guazuma ulmifolia* dengan amoksisilin terhadap bakteri *S. mutans* dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Pada Tabel 3 menunjukkan hasil uji interaksi kombinasi antara jamu jati belanda dengan antibiotik amoksisilin terhadap bakteri *S. mutans* yang rerata hasilnya bernilai aditif dan *not-distinguishable*. Pada dosis 400×10^3 ppm memiliki hasil berbeda tidak signifikan ($p > 0,05$) antara H-AB terhadap AB-AB dan AB serta berbeda signifikan ($p < 0,05$) antara H-AB dengan H dan H-H, namun juga pada hubungan antara AB dengan AB-AB ditemukan hasil yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) melalui tes *Kruskal-Wallis* dengan pots-test *Mann-Whitney U Test* sehingga dalam interpretasi AZDAST bermakna aditif. Pada dosis 200×10^3 ppm didapatkan hasil tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) antara H-AB dengan AB-AB dan AB serta berbeda signifikan ($p < 0,05$) antara H-AB dengan H dan H-H, namun juga pada hubungan antara AB dengan AB- AB ditemukan hasil yang berbeda tidak signifikan ($p > 0,05$) melalui tes *Kruskal-Wallis* dengan pots-test *Mann-Whitney U Test* sehingga dalam interpretasi AZDAST bermakna *not-distinguishable*. Pada dosis 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm dan 25×10^3 ppm didapatkan hasil tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) antara H-AB dengan AB serta berbeda signifikan ($p < 0,05$) antara H-AB dengan H, H-H dan AB-AB melalui tes *Kruskal-Wallis* dengan pots-tes *Mann-Whitney U Test* sehingga dalam interpretasi AZDAST sehingga bermakna

PEMBAHASAN

Hasil Uji Fitokimia

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat dikatakan bahwa jamu jati belanda memiliki senyawa aktif yang diamati dari hasil uji fitokimia kualitatif. Identifikasi senyawa yang terkandung ditandai dengan adanya perubahan warna yang menunjukkan hasil

positif uji flavonoid, uji alkaloid (*Meyer dan Bouchardat*), uji tanin/fenol, uji terpenoid dan uji saponin. Hasil positif pada kesemua uji senyawa aktif telah sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya dimana berbagai senyawa aktif tersebut juga memiliki kemampuan antibakteri^{17,23-26}. Namun pada uji alkaloid *Dragendroff* terdapat hasil bernilai negatif, hal ini dimungkinkan dikarenakan pada cara kerja preaksi *Dragendroff* mengikat grup beberapa alkaloid yang memiliki gugus tersier amino R_3N untuk menghasilkan *potassiumtetraiodo bismuthate* yang menghasilkan warna kuning atau cokelat²⁷. Hasil negatif pada pereaksi *Dragendroff* diuga dapat terjadi akibat kandungan alkaloid pada jamu jati belanda bukan jenis alkaloid berbasis grup tersier amino seperti kafein tidak menghasilkan nilai positif pada uji *Dragendroff*²⁷.

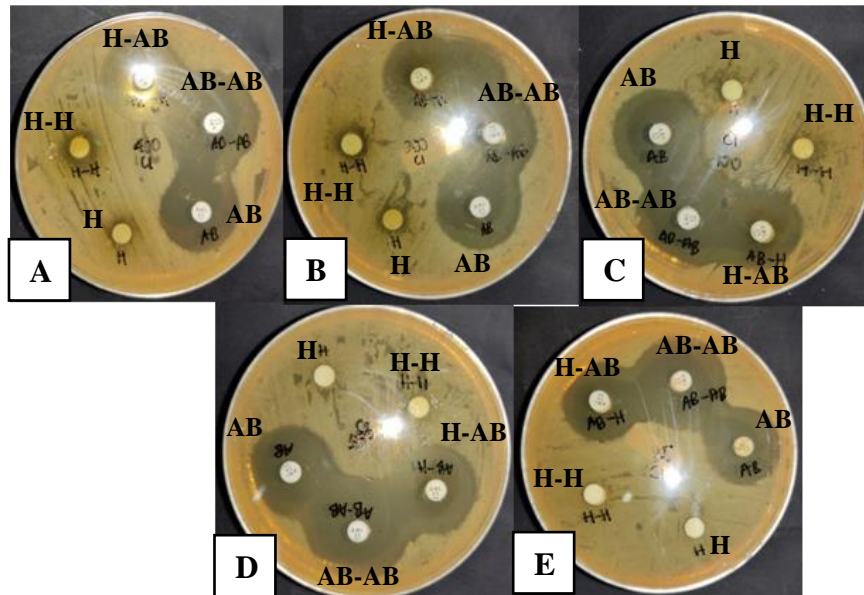
Penentuan Variasi Dosis Jamu Jati Belanda Sebagai Antibakteri

Berdasarkan hasil uji ditemukan bahwa pada masing-masing variasi dosis ditemukan zona hambat namun memiliki fluktuasi hasil pada tiga kali pengulangan pada variasi dosis 25×10^3 , 50×10^3 ppm dan 100×10^3 ppm dimana zona hambat yang terbentuk adalah 0 ppm. Keseluruhan hasil ZOI menunjukkan bahwa tidak mencapai standar zona hambat yang terbentuk atau zona hambat yang terbentuk $< 14 \text{ mm}^2$, sehingga, variasi dosis yang diambil adalah dosis maksimal dalam variasi dosis yaitu 100.000 ppm. Dosis 100.000 ppm kemudian diambil rentang kelipatan dua keatas dan kelipatan kebawah sehingga menghasilkan rentang dosis 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 200×10^3 ppm dan 400×10^3 ppm dan yang digunakan untuk variasi dosis pengujian ZOI dengan metode AZDAST.

Hasil ZOI yang didapat pada penelitian ini yang berasal dari jamu jati belanda ditemukan perbedaan rentang hasil dibandingkan dengan penelitian lain yang menggunakan ekstrak murni daun jati belanda. Penelitian oleh Tumbel (2009) mendapatkan hasil pada ZOI ekstrak daun jati belanda dengan pelarut metanol dosis 20 ppm, 10 ppm dan 5 ppm memiliki rerata hasil yaitu 12,67 mm, 11 mm, dan 9,687 mm²⁸. Perbedaan hasil diantara hasil *not-distinguishable*. ZOI jamu jati belanda dibandingkan ZOI ekstrak daun jati belanda membuktikan bahwa jamu jati belanda memiliki aktivitas antibakteri yang lebih rendah dibandingkan ekstrak daun jati belanda.

Pengaruh Kombinasi Amoksisilin dan Jamu Jati Belanda Terhadap Bakteri *S. mutans*

Pada keseluruhan hasil pengujian ZOI dengan metode AZDAST jamu jati belanda kombinasi amoksisilin 25 µg terhadap bakteri *S. mutans* dengan variasi dosis yaitu 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 200×10^3 ppm dan 400×10^3 ppm didapatkan jenis interaksi aditif dan *not-distinguishable*.



Gambar 2 Hasil Pengukuran ZOI Kombiasi Jamu Jati Belanda dan Amoksisilin; **A.** Dosis 400×10^3 ppm; **B.** Dosis 200×10^3 ppm; **C.** Dosis 100×10^3 ppm; **D.** Dosis 50×10^3 ppm; **E.** Dosis 25×10^3 ppm.

Tabel 3 Hasil Rata-rata Tiga Kali Pengulangan Hasil Pengukuran ZOI Kombinasi *Guazuma ulmifolia* dengan Amoksisilin terhadap bakteri *S. mutans* (n=3)

| Variasi Dosis | Sampel | Rerata (mm) \pm SD | Jenis Interaksi |
|-----------------------|--------|----------------------|----------------------------|
| 25×10^3 ppm | H | 0* | <i>Not-Distinguishable</i> |
| | H-H | 0* ³ | |
| | H-AB | 25,95 \pm 1,69 | |
| | AB-AB | 33,73 \pm 3,06* | |
| | AB | 26,48 \pm 2,64** | |
| 50×10^3 ppm | H | 0* | <i>Not-Distinguishable</i> |
| | H-H | 9,42 \pm 0,56* | |
| | H-AB | 27,4 \pm 0,9 | |
| | AB-AB | 32,97 \pm 2,10* | |
| | AB | 26,5 \pm 1,34** | |
| 100×10^3 ppm | H | 0* | <i>Not-Distinguishable</i> |
| | H-H | 9,95 \pm 0,82* | |
| | H-AB | 25,9 \pm 0,79 | |
| | AB-AB | 31,67 \pm 0,41* | |
| | AB | 25,6 \pm 0,72** | |
| 200×10^3 ppm | H | 9,43 \pm 1,28* | <i>Not-Distinguishable</i> |
| | H-H | 11,33 \pm 0,99* | |
| | H-AB | 27 \pm 2 | |
| | AB-AB | 31,93 \pm 3,38** | |
| | AB | 27,7 \pm 1,374** | |
| 400×10^3 ppm | H | 10 \pm 0,36* | Aditif |
| | H-H | 12,61 \pm 2,85* | |
| | H-AB | 28,11 \pm 3,43 | |
| | AB-AB | 31,6 \pm 1,41** | |
| | AB | 27,15 \pm 3,12** | |

Keterangan: SD= standar deviasi; H= cakram herbal tunggal; H-H= cakram herbal ganda; H-A= cakram gabungan herbal-antibiotik; Ab-Ab= cakram antibiotoik ganda; Ab= cakram antibiotik tunggal; *= berbeda signifikan dengan H-AB; **= berbeda tidak signifikan dengan H-AB.

Hasil aditif tersebut menunjukkan bahwa jamu jati belanda pada dosis 400×10^3 ppm mampu meningkatkan kemampuan antibakteri dari antibiotik amoksisilin. Kejadian ini dimungkinkan karena jamu jati belanda dan amoksisilin memiliki kemampuan antibakteri yang saling berinteraksi positif. Senyawa aktif yang terdapat pada jamu jati belanda sesuai dengan hasil fitokimia kualitatif seperti flavonoid, fenol, alkaloid, triterpenoid dan saponin yang memiliki kemampuan merusak struktur dinding sel dan merusak integritas membrane sel²⁹⁻³¹, menghambat faktor virulensi bakteri seperti enzim dan toksin³³, inhibisi sintesis DNA³³, mendisrupsi membrane sel³⁴ dan meningkatkan permeabilitas membran sel³⁵.

Amoksisilin memiliki mekanisme kerja dengan cara penghambatan biosintesis dari dinding sel bakteri. Amoksisilin beraksi dengan mengikat *penicilin binding protein 1A* (PBP-1A) pada dinding sel bakteri. Akibatnya amoksisilin menyebabkan terbukanya rantai β -lactam sehingga terjadi inaktivasi acyl-enzim yang berujung menggagalkan fase 3 biosintesis dinding sel³⁶⁻³⁸. Mekanisme dan onset kerja yang sama maupun berbeda dari antibakteri baik dari jamu jati belanda dan amoksisilin secara teoritis dapat menyebabkan terjadinya interaksi aditif maupun sinergis^{39,40}.

Pada hasil variasi dosis 200×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm dan 25×10^3 ppm didapatkan hasil *not-distinguishable*. Hasil *not-distinguishable* pada keempat variasi dosis bermakna bahwa daya hambat yang terbentuk hanya berasal dari amoksisilin sendiri. Hasil *not-distinguishable* tersebut dimungkinkan karena jamu jati belanda yang digunakan merupakan sebuah ekstrak kasar herbal jati belanda. Pada sediaan jamu yang merupakan ekstrak kasar memiliki hasil yang berbeda dengan hasil isolat dalam kemampuan antibakteri⁴¹. Berdasarkan penelitian oleh Taffese *et al.*, (2018) juga menyatakan bahwa kemampuan daya hambat bakteri juga dipengaruhi oleh semakin tinggi dosis ekstrak yang digunakan, maka hal ini sejalan dengan hasil penelitian dimana hasil interaksi aditif ditemukan pada dosis terbesar 400×10^3 ppm dan hasil *not-distinguishable* ditemukan pada dosis 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm dan 200×10^3 ppm⁴¹. Sehingga kombinasi antibiotik amoksisilin dan jamu jati belanda tidak mempengaruhi aktivitas antibakteri amoksisilin kecuali pada dosis besar yang mampu meningkatkan kemampuan antibakteri amoksisilin. Pada pengujian kombinasi ini juga ditemukan bias pada pengulangan satu cawan dosis 50×10^3 ppm yang terjadi kontaminasi pada cawan sebelumnya.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Kombinasi jamu jati belanda dengan

amoksisilin pada dosis 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm dan 200×10^3 ppm mempunyai kemampuan menghambat dan berinteraksi *not-distinguishable* terhadap bakteri *S. mutans*.

2. Kombinasi jamu jati belanda dengan amoksisilin pada dosis 400×10^3 ppm mempunyai kemampuan menghambat dan berinteraksi aditif terhadap bakteri *S. mutans*.
3. Kombinasi jamu jati belanda tidak mempengaruhi aktivitas antibakteri amoksisilin kecuali pada jamu jati belanda berdosisi besar.

SARAN

Berikut adalah beberapa saran untuk perbaikan dan pengembangan penelitian ini:

1. Pemeriksaan aktivitas antibakteri tanaman jati belanda (*Guazuma ulmifolia*).
2. Melakukan uji *in silico* untuk mengetahui senyawa apa pada jamu jati belanda yang berinteraksi dengan antibiotik amoksisilin.
3. Melakukan uji fitokimia kuantitatif seperti LCMS dan HPLC untuk menilai jumlah kadar senyawa aktif yang berperan sebagai antibakteri pada jamu jati belanda (*Guazuma ulmifolia*).
4. Menggunakan bakteri klinis pada model bakteri infeksi pada penyakit kronis

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) selaku yang memberikan dana penelitian dan dr. Rahma Triliana, M.Kes., Ph.D sebagai *peer reviewer* jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Maharani A, Sujarwoto, Praveen D, Oceandy D, Tampubolon G, Patel A. Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARThealth Extend study. *PLoS ONE*. 2019. 14(4): e0215219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215219>.
- [2] Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation, and infection. *Journal of Pathology*. 2000. 190: 237-243.
- [3] Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *International Journal of Preventive Medicine*. 2014. Vol.5:927-946. PMID: 25489440.
- [4] Wolf D dan Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2019. Vol. 124, Issue 2: 315-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>.
- [5] Campbell LA dan Rosenfeld ME. Infection and

- Atherosclerosis Development. **Arch Med Res.** 2015. 46(5): 339–350. doi:10.1016/j.arcmed.2015.05.006.
- [6] Szwed P, Gąsecka A, Zawadka M, Eyileten C, Postuła M, Mazurek T, *et al.* Infections as Novel Risk Factors of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Pathophysiological Links and Therapeutic Implications. **Journal of Clinical Medicine.** 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10122539>.
- [7] Doern CD and Burnham CAD. It's not easy being green: The viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. **Journal of Clinical Microbiology.** 2010. 48(11), pp.3829–3835.
- [8] W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. **European Journal of Clinical Microbiology Infection Diseases.** 2014. (4):499-515. doi: 10.1007/s10096-013-1993-7.
- [9] Nakano K, Nomura R, Ooshima T. *Streptococcus mutans* and cardiovascular diseases. **Japanese Dental Science Review.** 2008. (4)Issue 1: 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2007.09.001>.
- [10] Nomura R, Otsugu M, Hamada M, Matayoshi S, Teramoto N, Iwashita N *et al.* Potential involvement of *Streptococcus mutans* possessing collagen binding protein Cnm in infective endocarditis. **Scientific Reports.** 2020. 10:19118.
- [11] Maida S, Lestari KAP. Aktivitas Antibakteri Amoksisilin Terhadap Bakteri Gram Positif dan Bakteri Gram Negatif. **J Pijar MIPA.** 2019;14(3):189–91.
- [12] Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious Endocarditis: Diagnosis and Treatment. **American Academy of Family Physicians.** 2012. Page 981-986.
- [13] Kuok CF, Hoi SO, Hoi CF, Chan CF, Fong IH, Ngok CK *et al.* Synergistic antibacterial effects of herbal extracts and antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A computational and experimental study. **Experimental Biology and Medicine.** 2017. Volume 242, Halaman 731-743.
- [14] Wright, G. D. Opportunities for natural products in 21st century antibiotic discovery. **Nat. Prod. Rep.** 2017. Volume 34, Halaman 694–701.
- [15] Borobudur. BRD JATI BELANDA 60 KAPSUL 062 356 251 [Internet]. Borobudur Natural Herbal Industry. Disitasi pada 30 Oktober 2021. Tersedia pada <https://www.borobudurherbal.com/product/brd-jati-belanda-60-kapsul-062-356-251/>.
- [16] Permana RJ, Azaria C, Rosnaeni. The Effect of Jati Belanda Leaves (*Guazuma ulmifolia Lamk.*) Ethanol Extract on Microscopic Features of Atherosclerotic Animal Model's Aorta. **Journal of Medicine and Health.** 2016. Vol. 1 No. 4, <https://doi.org/10.28932/jmh.v1i4.527>.
- [17] Wahyuni S, Vifta RL, Erwiyani AR. Kajian Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia Lamk*) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans*. **Inovasi Teknik Kimia.** 2018 Vol. 3 No. 1 Hal. 25-30.
- [18] Siringong S, Teethaisong Y, Thumanu K, Dunkhunthod B, Eumkeb G. The synergy and mode of action of quercetin plus amoksisilin against amoksisilin resistant *Staphylococcus epidermidis*. **BMC Pharmacology and Toxicology.** 2016. 17(1), pp. 1–15. DOI: 10.1186/s40360-016-0083-8.
- [19] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. **Materia Medika Indonesia.** Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1978. Jakarta.
- [20] Hudzicki J. Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol. American Society for Microbiology. 2009. P:1-13. <https://www.asm.org/Protocols/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Pro>.
- [21] Oxoid. Oxoid FDA Catridge Table. Oxoid TableUpdate. 2013.
- [22] Ziaei-Darounkalaieia N, Amerib M, Zahraei-Salehic T, Ziaei-Darounkalaie O, Mohajer-Tabrizie T, Bornaeif L. AZDAST The New Horizon in Antimicrobial Synergism Detection. **MethodsX.** 2016. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2016.01.002>.
- [23] Morais S.M, Calixto-Junior JT, Ribeioria LM, SoussaHA, Silvac AA, Figueiredod FG, Matiasd EFF, Boligone AA, Athaydee ML, Morais-Bragaf MFB, Coutinho HDM. Phenolic composition and antioxidant, anticholinesterase and antibiotic-modulating antifungal activities of *Guazuma ulmifolia Lam.* (Malvaceae) ethanol extract. **South African Journal of Botany.** 2016. Vol.110.
- [24] Rafi M, Meitary N, Septaningsih DA, Bintang M. Phytochemical Profile and Antioxidant Activity of *Guazuma ulmifolia* Leaves Extracts Using Different Solvent Extraction. **Indonesian Journal of Pharmacy.** 2020. Vol. 31 Hal. 171-180.
- [25] Lumbantobing ZR, Muhartono, Mutiara UG. Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia Lamk.*) Sebagai Terapi Alternatif Obesitas. **Medula.** 2019. Vol. 8No. 2.
- [26] Duraiswamy B, Singanan M, Varadarajan V. Physicochemical, Phytochemicals and Antioxidant Evaluation of *Guazuma Ulmifolia* Fruit. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.** 2018. Vol. 10 Issue 9.
- [27] Raal, A. Meos, T. Hinrikus, J. Heinämäki, E. Romäne, V. Gudienė, V. Jakštas, O. Koshovyi, A. Kovaleva, C. Fursenco, T. Chiru, H. T. Nguyen. Dragendorff's reagent: Historical perspectives and current status of a versatile

- reagent introduced over 150 years ago at the University of Dorpat, Tartu, Estonia. **Pharmazie**. 2020. (75). DOI: 10.1691/ph.2020.0438.
- [28] Tumbel M. Uji Daya Hambat Ekstrak Metanol Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*, Lamk) terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*. **Jurnal Chemica**. 2009. Vol. 10.
- [29] Wang S, Yao J, Zhou B, Yang J, Chaudry MT, Mi Wang, Xiao F, Li Y, Yin W. Bacteriostatic Effect of Quercetin as an Antibiotic Alternative In Vivo and Its Antibacterial Mechanism In Vitro. **Journal of Food Protection**. 2018. Vol. 81 No. 1 Page 68-78, doi: 10.4315/0362-028X.JFP-17-214.
- [30] Yang D, Tiancheng Wang, Miao Long, and Peng Li. Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8825387>.
- [31] Qu S, Dai C, Shen Z, Tang Q, Wang H, Bing Zhai, Li Zhao, Zhihui Hao. Mechanism of Synergy Between Tetracycline and Quercetin Against Antibiotic Resistant *Escherichia coli*. **Frontiers in Microbiology**. 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02536>.
- [32] Mikłasińska-Majdanik M, Kępa M, Wojtyczka RD, Idzik D, Tomasz J. Wąsik. Phenolic Compounds Diminish Antibiotic Resistance of *Staphylococcus Aureus* Clinical Strains. **Environmental Research and Public Health**. 2018. 15, 2321; doi:10.3390/ijerph15102321.
- [33] Ali Abdul Hussein S AL-Janabi. Potential Activity of the Purine Compounds Caffeine and Aminophylline on Bacteria. **Journal of Global Infectious Diseases**. 2011. 3(2) doi: 10.4103/0974-777X.81689.
- Lankoff A, Kaca W. Effects of saponins against clinical *E. coli* strains and eukaryotic cell line. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. 2011. doi:10.1155/2012/286216.
- [36] Sarkar P, Yarlagadda V, Ghosh C, Haldar J. A review on cell wall synthesis inhibitors with an emphasis on glycopeptide antibiotics. **Med ChemComm**. 2017. Vol. 8 Page 516-533, DOI: 10.1039/c6md00585c.
- [37] Kaur SP, Rao R, Nanda S. Amoksisilin: A Broad Spectrum Antibiotic. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 2011. Vol. 3 Issue 3, ISSN- 0975-149.
- [38] Akhavan BJ, Khanna RN, Vijhani P. Amoxicillin, **StatPearls - NCBI Bookshelf**, dilihat 21 Maret 2021, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/>.
- [39] Esimone, C. O., Iroha, I. R., Ibezim, E. C., Okeh, C.O. and Okpana, E. M. In vitro evaluation of the interaction between tea extracts and penicillin G against *Staphylococcus aureus*. **African Journal of Biotechnology**. 2006. Vol. 5 (11), pp. 1082- 1086.
- [40] Jayaraman P, Sakharkar MK, Lim CS, Tang TH, Sakharkar KR. Activity and interactions of antibiotic and phytochemical combinations against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. **International Journal of Biological Sciences**. 2010. 6(6):556-568.
- [41] Tafesse G, Mekonnen Y, Makonnen E, Majinda RRT, Bojase-Moleta G, Yeboah SO. Antibacterial activity of crude extracts and pure compounds isolated from *Vernonia galamensis* leaves. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2018. Vol. 12(11), pp. 136-141 DOI: 10.5897/AJPP2018.4888.
- [34] Saleem M, Nazir M, Ali MS, Hussain H, Lee YS, Naheed Riaz, Abdul Jabbar. Antimicrobial Natural Products: An Update On Future Antibiotic Drug Candidates. **Natural Product Reports**. 2010. DOI: 10.1039/b916096e.
- [35] Arabski M, Węgierek-Ciuk A, Czerwonka G,