DOI: 10.35990/mk.v8n2.p118-129

Medika Kartika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

ARTIKEL PENELITIAN

INTERAKSI EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle L.*) DENGAN AMOKSISILIN TERHADAP BAKTERI *Enterococcus faecalis* DAN *Streptococcus mutans*

(INTERACTION OF ETHANOL EXTRACT OF Piper betle L. LEAF () WITH AMOXYCILLIN AGAINST MOUTH INFECTING BACTERIA Enterococcus faecalis AND Streptococcus mutans)

Anna Choirunnisa[1], Vina Septiani[1], Nabilla Irania Irawan[1], Intan Nuradhariyah Widyani[1]

[1]Laboratorium Farmakologi Toksikologi, Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email Korespondensi: fa.annachoirunnisa@gmail.com

ABSTRAK

Rongga mulut merupakan tempat yang paling banyak ditumbuhi mikroorganisme. Contoh penyakit yang disebabkan oleh bakteri adalah infeksi saluran akar yang disebabkan oleh *Enterococcus faecalis* dan karies gigi yang disebabkan oleh bakteri *Streptococcus mutans*. Tanaman yang memiliki aktivitas antibakteri dapat digunakan untuk mengobati penyakit infeksi, diantaranya daun sirih hijau (*Piper betle* L.) yang sudah sejak dahulu digunakan masyarakat sebagai antiseptik. Penggunaan bersama antara antibakteri dengan ekstrak tanaman merupakan salah satu cara baru untuk mengobati penyakit infeksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat interaksi yang terjadi saat digunakan bersama antara ekstrak etanol 50% daun sirih hijau dengan antibiotik Amoksisilin. Pembuatan ekstrak etanol daun sirih hijau dilakukan dengan metode refluks, kemudian dilakukan karakteristik simplisia dan penapisan fitokimia. Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dilakukan dengan metode mikrodilusi, sedangkan untuk menentukan sifat interaksi digunakan metode papan catur dan pita kertas. Nilai KHM ekstrak etanol 50% daun sirih hijau terhadap bakteri *E. faecalis* dan *S. mutans* secara berturut-turut sebesar 16384 µg/ml; 8192 µg/ml. Interaksi antara amoksisilin dengan ekstrak etanol 50% daun sirih hijau menunjukkan sifat yang sinergis. Oleh karena itu, penggunaan bersama antara ekstrak etanol 50% daun sirih hijau dengan amoksisilin memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan tunggal.

Kata kunci: antibakteri, daun sirih hijau, *Enterococcus faecalis*, infeksi rongga mulut, *Streptococcus mutans*

ABSTRACT

The oral cavity is the most overgrown place for microorganisms. Some diseases caused by bacteria are root canal infection caused by Enterococcus faecalis and dental caries caused by

Streptococcus mutans. Plants that have antibacterial activity can be used to treat infectious diseases, including green betel leaves which are empirically used by the community as an antiseptic. The concomitant use of antibiotics with plant extracts is a new way to treat infectious diseases. This study aims to determine the interactions that occur when used together between 50% ethanol extract of green betel leaves and the antibiotic Amoxicillin. The ethanol extract of green betel leaves was prepared using the reflux method, then simplicia characteristics and phytochemical screening were carried out. Determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) was carried out using the microdilution method, while the checkerboard and paper tape method was used to determine interaction between extract and antibiotic. The MIC value of 50% ethanol extract of green betel leaves against E. faecalis and S. mutans respectively was 16384 µg/ml ; 8192µg/ml. The interaction between amoxicillin and 50% ethanol extract of green betel leaves shows a synergistic response. Therefore, the concomitant use of 50% ethanol extract of green betel leaves with amoxicillin gives better results compared to single use.

Keywords: antibacterial, Enterococcus faecalis, green betel leaves, oral infection, Streptococcus mutans

PENDAHULUAN

Rongga mulut merupakan salah satu tempat yang paling banyak ditumbuhi mikroorganisme. Pada kondisi normal, bakteri pada rongga mulut merupakan mikroflora normal namun dapat menjadi patogen oportunistis apabila terdapat invasi bakteri ke jaringan pulpa gigi yang disebabkan oleh karies, retakan atau cedera traumatis.[1] Bakteri akan menginvasi pulpa yang mengalami nekrosis, bereproduksi dan menginfeksi saluran akar. Beberapa mikroba yang merupakan flora normal dan dapat menginfeksi mulut yaitu *Enterococcus faecalis* yang menyebabkan infeksi saluran akar dan *Streptococcus mutans* yang menyebabkan pembentukan karies gigi atau plak.[2,3]

Sejak beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan penggunaan herbal di kalangan masyarakat umum. Namun, tidak sedikit yang menggunakannya bersamaan dengan terapi konvensional. Penggunaan bersama antara obat dengan herbal berpotensi menimbulkan interaksi dalam tubuh.[4] Kurangnya informasi dan data tentang interaksi antara obat dengan herbal menyebabkan penggunaannya tidak terkontrol dengan baik. Oleh karena itu, kasus penggunaan dari interaksi obat dengan herbal cukup besar tetapi data belum diketahui.

Salah satu tanaman yang digunakan sebagai alternatif pengobatan di kalangan masyarakat Indonesia karena mudah didapatkan dan diolah adalah famili *Piperaceae* yaitu tanaman daun sirih hijau (*Piper betle L*.) yang telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Secara empiris, daun sirih hijau digunakan sebagai antibakteri pada luka. Selain itu, rebusan daun sirih hijau

berkhasiat dapat menghilangkan bau mulut dengan cara kumur-kumur karena mengandung antiseptik.[5] Secara umum metabolit sekunder daun sirih mengandung minyak atsiri, flavonoid, senyawa fenol propanoid, dan tanin. Senyawa ini bersifat antibakteri dan antijamur yang kuat serta dapat menghambat pertumbuhan beberapa jenis mikroba.[6] Berdasarkan penelitian penentuan KHM ekstrak daun sirih terhadap bakteri *Enterococcus faecalis*, didapatkan hasil bahwa pada konsentrasi 20%, 25%, dan 30% tidak mengalami kekeruhan.[7] Berdasarkan hasil penelitian ekstrak etanol daun sirih hijau (Piper betle L.) pada konsentrasi 15%, 20% dan 25% menunjukkan adanya aktivitas dalam menghambat terhadap *Streptococcus mutans*.[8]

Berdasarkan latar belakang di atas dilakukan penelitian interaksi antara ekstrak etanol 50% daun sirih hijau dengan obat amoksisilin terhadap bakteri penginfeksi mulut dengan menggunakan metode papan catur dan pita kertas.

BAHAN DAN METODE

Daun sirih hijau didapatkan dari Kebun Percobaan Manoko, Lembang, Jawa Barat, kemudian sampel dideterminasi untuk memastikan kebenaran jenisnya di Herbarium Jatinangor, Departemen Biologi FMIPA Universitas Padjadjaran. Selanjutnya pembuatan ekstrak etanol 50% dilakukan dengan alat refluks. Ekstrak yang didapat selanjutnya diuapkan dengan penguap putar (*rotavapor*), sampai didapatkan ekstrak kental, kemudian ekstrak kental dikeringkan di oven pada suhu 60ºC. Ekstrak yang dihasilkan selanjutnya dilakukan skrining karakteristik dan fitokimia sebagai identitas tanaman dan untuk mengetahui zat pengotor yang mungkin ada.[9] Hasil dapat dilihat pada Tabel 1.

Persiapan Pengujian Antibakteri

Mikroba uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah bakteri *Enterococcus faecali*s ATCC 29212 dan *Streptococcus mutans* ATCC 25175. Kemudian dilakukan peremajaan bakteri, ditanam dan diinokulasikan dalam media MHA (*Mueller Hinton Agar*). Bakteri yang telah dilakukan peremajaan diambil dengan jarum ose bundar dan disuspensikan pada 5 ml media MHB (*Mueller Hinton Broth*) lalu diinkubasi pada suhu 37ºC selama 24 jam. Hari berikutnya, suspensi bakteri diencerkan dengan MHB hingga menghasilkan absorban 0,08 menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 625 nm (setara dengan 0,5 McFarland). Kemudian suspensi bakteri diencerkan lagi 1 dalam 100 bagian MHB, sehingga diperoleh jumlah akhir bakteri yang terkandung kira-kira setara dengan 1 x 10^6 CFU/ml. Konsentrasi koloni akhir pada

setiap sumur pelat mikro adalah $5x10^5$ CFU/ml (rentang 2-8 x 10^5 CFU/mL).[10]

Penentuan Aktivitas Antibakteri

Pengujian aktivitas antibakteri menggunakan metode mikrodilusi, untuk menentukan nilai KHM dan KBM. Sejumlah 100 µL media steril ditambahkan pada 96 sumur pelat mikro. Kemudian, 100 µL larutan ekstrak uji ditambahkan pada posisi ke-12A (baris pertama(A), kolom ke-12) pada pelat mikro. Larutan ini diaduk perlahan menggunakan mikropipet hingga homogen, lalu 100 µL larutan ini dipipet dan dipindahkan ke posisi 11A pelat mikro. Pengenceran ini dilanjutkan hingga posisi 3A. Pengenceran dilakukan dari kanan ke kiri pada pelat. Hal yang sama dilakukan untuk pengenceran antibiotik pembanding. Setelah pengenceran dilakukan pada seluruh sumur, 100 µL suspensi bakteri yang telah dibuat ditambahkan pada masing-masing pelat mikro hingga volume total tiap sumur 200 µL. Pada kontrol negatif diisi 200 µL media, sedangkan pada kontrol positif diisi dengan 100 µL media dan 100 µL suspensi bakteri uji. Pelat mikro yang telah mengandung kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak uji dan antibiotik pembanding kemudian diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 35 ± 2ºC.[10,11]

KHM diamati sebagai konsentrasi paling rendah dimana tidak terdapat endapan bakteri pada dasar sumur (jernih) yang mengindikasikan terhambatnya pertumbuhan bakteri. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali.

Penentuan Sifat Interaksi dengan Metode Papan Catur dan Metode Pita Kertas

Metode Papan Catur. Interaksi melibatkan antibiotik Amoksisilin dan ekstrak etanol sirih hijau. Masing-masing dimasukkan 50 µl media keseluruh pelat mikro. Kemudian ditambahkan dengan 50 µl Amoksisilin dengan konsentrasi tertinggi 2 KHM pada kolom ke-12. Lalu dilakukan pengenceran dengan cara yang sama seperti pada penentuan nilai KHM pengenceran berseri, sehingga diperoleh konsentrasi masing-masing antibakteri uji 2 KHM, 1 KHM, ½ KHM, ¼ KHM dan ⅛ KHM dan seterusnya hingga kolom ke-5. Masing-masing pelat mikro ditambahkan 50 µl ekstrak etanol daun sirih sesuai dengan konsentrasi yang ditentukan dan ditambahkan 100 µl mikroba uji. Kemudian, diinkubasi pada suhu 37˚C selama 24 jam. Setelah diinkubasi, diamati pertumbuhannya secara visual. Kemudian, ditentukan sifat interaksi ekstrak uji terhadap mikroba uji dengan menggunakan pola visual dan penentuan nilai parameter Fraksi Konsentrasi Inhibisi (FKI) dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{Fraksi Konsentrasi Inhibisi (Obat)} = \frac{KHM\ (obat\ dengan\ penambah\ ekstrak)}{KHM\ (obat)}$$

Fraksi Konsentrasi Inhibisi (Ekstrak)

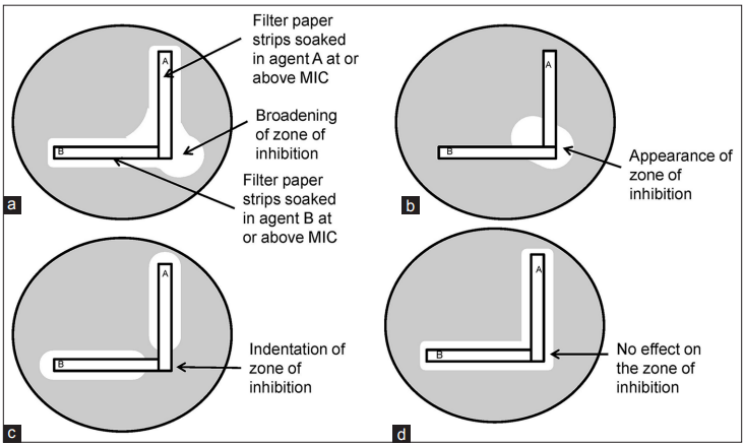
$$= \frac{KHM\ (obat\ dengan\ penambah\ ekstrak)}{KHM\ (ekstrak)}$$

Fraksi Konsentrasi Inhibisi (FKI)

$$= \text{FKI (Obat)} + FKI\ (Ekstrak)$$

Penentuan sifat interaksi sinergis bila FKI kurang dari 1, sedangkan aditif diperoleh bila nilai FKI sama dengan 1 dan antagonis jika nilai FKI lebih dari 1.[10]

Metode Pita Kertas. Sifat interaksi yang terjadi pada metode pita kertas ditentukan dengan melihat secara visual pola yang terjadi pada interaksi ekstrak uji dengan obat. Pita kertas I dicelupkan pada ekstrak uji dan pita kertas II dicelupkan pada larutan obat, kemudian diletakkan di atas media MHA (*Mueller Hinton Agar*) yang telah dicampurkan dengan suspensi mikroba pada cawan petri. Pita kertas diletakkan dengan bentuk L. Agar diperoleh kontak yang baik, kertas pita dapat ditekan dengan lembut menggunakan pinset pada permukaannya. Cawan petri diinkubasi pada suhu 37˚C selama 24 jam. Setelah itu, diamati pola hambatan dengan membentuk zona bening di sekitar pita kertas masing-masing komponen uji secara visual. Pola yang menunjukkan interaksi aditif dilihat dari 2 zona hambatan masing-masing obat yang berdiri sendiri. Interaksi sinergis dilihat oleh adanya peningkatan atau penghubung antara atau dekat 2 zona hambatan sedangkan interaksi antagonis dapat dilihat dari potongan atau pengecilan kedua zona hambatan.[10,12]



Gambar 1 Pola Interaksi Pita Kertas, (a) sinergis; (b) sinergis; (c) antagonis; (d) *indifferent*/aditif.[12]

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi simplisia dilakukan untuk menjamin keseragaman mutu simplisia agar sesuai dengan standar simplisia dan ekstrak serta untuk mengetahui jumlah cemaran dan pengotor yang terdapat pada simplisia. Pemeriksaan simplisia dipengaruhi oleh beberapa faktor

yaitu, bahan baku simplisia, cara pembuatan dan cara penyimpanan simplisia. Hasil karakterisasi simplisia dari daun sirih hijau yang akan digunakan pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik simplisia daun sirih hijau

Karakteristik Simplisia	Hasil Daun Sirih Hijau	Persyaratan FHI II
Makroskopis	Serbuk, hijau kecokelatan, bau khas sirih, rasa pahit	
Kadar Abu Total	1,295 ± 0,2935 % b/b	Tidak lebih dari 3,7 %
Kadar Abu Tidak Larut Asam	0,98 ± 0,141 % b/b	Tidak lebih dari 1,1 %
Kadar Abu Larut Air	5,41 ± 0,2546 % b/b	-
Kadar Sari Larut Air	28,8 ± 1,4566 % b/v	Tidak kurang dari 20,8 %
Kadar Sari Larut Etanol	21,78 ± 0,1273 % b/v	Tidak kurang dari 17,6%
Kadar Air	8,5 ± 0,7071 % v/b	Tidak lebih dari 10%

Metode refluks digunakan untuk mengekstraksi daun sirih hijau. Metode ini dipilih karena dapat menghasilkan nilai rendemen yang lebih besar dibandingkan dengan cara maserasi. Nilai rendemen yang dihasilkan menandakan banyaknya metabolit sekunder yang dapat tersari.[13] Rendemen yang dihasilkan untuk ekstrak daun sirih hijau adalah 28%, memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Edisi II, yaitu tidak kurang dari 17%.[14] Simplisia dan ekstrak yang didapat kemudian dilakukan penapisan fitokimia untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder dengan cara mereaksikan sampel dengan pereaksi yang spesifik. Penapisan fitokimia dilakukan pada simplisia dan ekstrak agar dapat memastikan bahwa tidak ada senyawa yang rusak pada saat proses ekstraksi. Hasil uji fitokimia dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Hasil penapisan Fitokimia Simplisia dan Ekstrak Etanol 50% daun sirih hijau

No	Golongan Senyawa	Hasil Penapisan	
		Simplisia	Ekstrak
1.	Alkaloid	-	-
2.	Polifenol	+	+
3.	Tanin	-	-
4.	Flavonoid	+	+
5.	Kuinon	+	+
6.	Saponin	+	+
7.	Monoterpenoid/ Seskuiterpenoid	+	+
8.	Steroid/ Triterpenoid	+	+

Pada penelitian ini dilakukan penentuan konsentrasi hambat minimum (KHM) untuk mengetahui konsentrasi terkecil dari sampel uji yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dan *Streptococcus mutans*. Konsentrasi terkecil yang tidak mengalami kekeruhan maka ditetapkan sebagai KHM. Penentuan nilai KHM dilakukan dengan metode mikrodilusi. Metode mikrodilusi dipilih karena memiliki sensitivitas yang baik.[15] Selain itu, metode mikrodilusi pun mudah dilakukan serta lebih efektif dalam penggunaan bahan dan tempat.[16] Setelah dilakukan penentuan nilai KHM, maka selanjutnya dilakukan penentuan nilai KBM. Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) merupakan konsentrasi terkecil yang dapat membunuh pertumbuhan bakteri. KBM dilakukan dengan cara menggoreskan hasil pengujian KHM pada media agar. Konsentrasi terkecil yang tidak terdapat pertumbuhan bakteri maka ditetapkan sebagai nilai KBM. Nilai KHM dan KBM terlampir pada Tabel 3.

Tabel 3 Hasil penentuan KHM dan KBM

Ekstrak dan Anti bakteri	**Hasil Pengujian (µg/ml)**			
	Enterococcus faecalis		***Streptococcus mutans***	
	KHM	**KBM**	**KHM**	**KBM**
Daun Sirih Hijau	16384	65536	8192	65536
Amoksisilin	2	128	64	128

Keterangan :
KHM = Konsentrasi Hambat Minimum
KBM = Konsentrasi Bunuh Minimum

Berdasarkan penelitian, daun sirih hijau mengandung 4,2% minyak atsiri. Minyak atsiri yang bersifat antibakteri pada umumnya memiliki gugus hidroksil (-OH) yaitu fenol dan turunannya. Salah satunya yaitu, kavikol yang merupakan turunan fenol yang memiliki sifat antibakteri 5 kali lebih kuat dibandingkan dengan fenol biasa. Fenol dapat mendenaturasi protein pada dinding sel bakteri dan meningkatkan permeabilitas sel sehingga menghambat pertumbuhan sel bakteri kemudian sel menjadi rusak. Flavonoid dapat merusak membran sel bakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler sehingga merusak membran sel bakteri dan menyebabkan keluarnya senyawa intraseluler. Selain itu, flavonoid dapat menghambat penggunaan oksigen bakteri yang dapat menyebabkan terhambatnya metabolisme energi. Saponin menurunkan tegangan permukaan sel

sehingga meningkatkan permeabilitas membran yang menyebabkan sel bakteri akan pecah atau lisis.[17]

Pembanding yang digunakan yaitu amoksisilin. Amoksisilin adalah antibiotik yang paling sering diresepkan oleh dokter gigi. Berdasarkan *American Dental Association*, 2017, amoksisilin merupakan antibiotik pilihan pertama yang digunakan pada pengobatan infeksi mulut.[18] Amoksisilin merupakan antibiotik spektrum luas sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dan *Streptococcus mutans* yang termasuk bakteri gram positif. Mekanisme kerja amoksisilin yaitu menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih ikatan penisilin-protein (PBPs) sehingga menyebabkan terjadinya penghambatan pada tahap akhir transpeptidase sintesis peptidoglikan dalam dinding sel bakteri, sehingga menghambat biosintesis dinding sel, permeabilitas meningkat, dan sel bakteri menjadi pecah (lisis).[19]

Penggunaan bersama antibiotik dengan ekstrak yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri dapat meningkatkan kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Kombinasi antara antibiotik dengan ekstrak diharapkan dapat memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan tunggal.

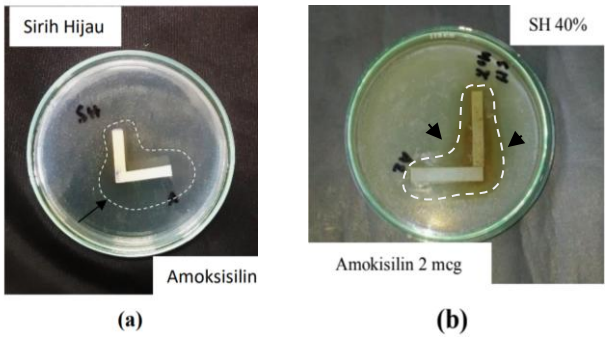
Dalam fitoterapi, ada potensi yang dapat menguntungkan jika terjadi interaksi sinergis antara antibiotik dan ekstrak tumbuhan. Keuntungannya adalah 1) peningkatan efisiensi, 2) pengurangan efek yang tidak diinginkan, 3) peningkatan stabilitas/bioavailabilitas, dan 4) memperoleh efek terapeutik yang memadai dengan dosis yang relatif kecil.[20]

Penentuan sifat interaksi dilakukan dengan 2 metode, yaitu metode papan catur dan metode pita kertas dengan menggunakan bahan uji antibiotik amoksisilin dan ekstrak etanol 50% daun sirih hijau. Interaksi yang terjadi dapat bersifat sinergis, aditif, dan antagonis.

Berdasarkan perhitungan nilai fraksi konsentrasi inhibitor (FKI) dari hasil pengujian interaksi dengan metode papan catur (Tabel 4), kombinasi antara amoksisilin dengan ekstrak 50% daun sirih hijau memberikan efek yang sinergis baik terhadap *Enterococcus faecalis* maupun *Streptococcus mutans*. Hal ini ditandai dengan nilai KHM amoksisilin dan ekstrak etanol 50% daun sirih hijau yang lebih kecil saat dikombinasikan, dibandingkan dengan penggunaan tunggalnya. Selain itu, berdasarkan pola pada mikropalet menunjukkan pola sinergis.[12]

Tabel 4 Penentuan sifat interaksi metode papan catur

Bakteri	Tanaman	Interaksi KHM dalam Kombinasi (µg/ml)	Antibakteri	KHM dalam Kombinasi (µg/ml)	FKE	FKO	FKI	Sifat Interaksi
Enterococcus faecalis	Sirih Hijau	2048	Amoksisilin	0,125	0,125	0,0625	0,1875	Sinergis
Streptococcus mutans.	Sirih Hijau	128	Amoksisilin	8	0,016	0,125	0,141	Sinergis



Gambar 2 Hasil penentuan sifat interaksi metode pita kertas.

Keterangan :
(a) Interaksi Amoksisilin dengan Ekstrak 50% Daun Sirih Hijau terhadap *E. faecalis* (Interaksi Sinergis)
(b) Interaksi Amoksisilin dengan Ekstrak 50% Daun Sirih Merah terhadap *S. mutans* (Interaksi Sinergis)

Metode pita kertas dilakukan untuk lebih memastikan sifat interaksi yang telah dilakukan pada metode papan catur. Sifat interaksi pada metode pita kertas ditentukan dengan melihat zona hambatan yang terbentuk pada perpotongan pita ekstrak dan pita antibiotik. Hasil metode pita kertas terlampir pada Gambar 2.

Adanya zona bening pada sekitar pita amoksisilin dan pita ekstrak, menandakan bahwa amoksisilin dan Ekstrak etanol 50% daun sirih hijau dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dan *Streptococcus mutans*. Berdasarkan hasil pengujian metode pita kertas yang terlampir pada Gambar 2, gambar (a) menunjukkan sifat interaksi yang sinergis. Terdapat perbesaran zona bening pada perpotongan pita amoksisilin dan pita ekstrak etanol 50% daun sirih hijau terhadap *Enterococcus faecalis*. Begitu pula dengan gambar (b) yang juga menunjukkan sifat sinergis dengan adanya pembesaran zona bening pada perpotongan pita amoksisilin dan pita ekstrak etanol 50% daun sirih hijau

terhadap *Streptococcus mutans*. Oleh karena itu, penggunaan bersamaan antara amoksisilin dengan ekstrak etanol 50% daun sirih hijau memberikan hasil yang lebih baik daripada penggunaan secara tunggal. Dengan kombinasi, penggunaan konsentrasi yang kecil sudah memberikan efek yang lebih baik dari penggunaan secara tunggal. Sifat interaksi pada metode pita kertas menunjukkan hasil yang sama dengan metode papan catur.

Secara umum, perlu diperhatikan bahwa penelitian ini dilakukan secara *in vitro*, dan kemungkinan perubahan aktivitas mikroflora pada tubuh manusia perlu dipertimbangkan karena berfungsi secara *in vivo.* Juga, karena tidak adanya biokinetik dalam metode *in vitro*.[21] Kemungkinan perubahan keberadaan senyawa eksogen lainnya dan pentingnya perubahan ini dalam memodifikasi interaksi obat hanya akan ditentukan oleh studi farmakokinetik terperinci yang berhubungan dengan distribusi obat yang dimetabolisme oleh mikroflora dan potensi metabolit aktifnya, sel epitel usus inang dan lingkungan mikro pada usus.[22]

KESIMPULAN

Interaksi antara amoksisilin dengan ekstrak etanol 50% daun sirih hijau memberikan hasil yang bersifat sinergis. Oleh karena itu, disarankan penggunaan bersama antara obat amoksisilin dengan ekstrak etanol 50% daun sirih hijau untuk infeksi yang disebabkan oleh *Enterococcus faecalis* dan *Streptococcus mutans* untuk mendapatkan efek yang lebih baik.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang saat ini ditulis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani (UNJANI) yang telah mendukung penelitian ini melalui Hibah Penelitian Kompetisi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gomes BPF de A, Herrera DR. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res*. 2018;32(suppl 1):82-110. doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069
2. Widyasari R, Halim WH, Sidiqa AN, Wedagama DM. Antibacterial Effectiveness Of Lime Leaves (*Citrus Hystrix* Dc) Ethanol Extract On *Enterococcus Faecalis Bacteria*. *Interdental J Kedokt Gigi*. 2021;17(2):89-96. doi:10.46862/interdental.v17i2.2400

3. Herdiana I, Setyahadi S, S P. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Kimia dari Ekstrak Etil Asetat Daun Sirsak dan Uji Bakteri *Streptococcus Mutans* ATCC 31987. *Media Inf*. 2017;13(2):16-22. doi:10.37160/bmi.v13i2.98
4. Putri YK, Rusdiana T. Perbandingan Berbagai Interaksi Obat dengan Herbal: Article Review. *Farmaka*. 2016;14(1):203-213. doi:10.24198/JF.V14I1.10757.G5138
5. Christina A, Kurniyanti MA. Efektivitas Air Rebusan Daun Sirih Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Perineum. *J Ilm Kesehat Media Husada*. 2014;2(2). doi:10.33475/jikmh.v2i2.115
6. Anas R, Kurniawan K, Puspitasari Y. Perbedaan Daya Hambat Antibakteri Antara Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum)* Dan Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper Betle L*.) Terhadap Bakteri Streptococcus Mutans. *J Ilm As-Syifaa*. 2018;10(1):120-125. doi:10.33096/JIFA.V10I1.396
7. Armianty A, Mattulada IK. Efektivitas antibakteri ekstrak daun sirih (Piper betle Linn)terhadap bakteri E*nterococcus faecalis* (Antibacterial effectiveness of betel leaf extract (*Piper Betle Linn*) to Enterococcus faecalis). *J Dentomaxillofacial Sci*. 2014;13(1):17. doi:10.15562/JDMFS.V13I1.381
8. Owu NM, Fatimawali ., Jayanti M. Uji Efektivitas Penghambatan Dari Ekstrak Daun Sirih (Piper Betle L.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans. J Biomedik JBM*. 2020;12(3):145-152. doi:10.35790/JBM.12.3.2020.29185
9. Harborne AJ. *Phytochemical Methods A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*. Springer Science & Business Media; 1998.
10. Choirunnisa A, Bambang Sutjiatmo Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani A, Terusan Jend Sudirman J. Pengaruh kombinasi ekstrak etanol herba cecendet (*Physalis angulata l*.) dengan beberapa antibiotik terhadap bakteri Staphylococcus aureus dan Klebsiella pneumonie. *Kartika J Ilm Farm*. 2017;5(2):50-55. doi:10.26874/KJIF.V5I2.114
11. Weinstein MP. M07 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. In: 11th Editi. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
12. Laishram S, Pragasam A, Bakthavatchalam Y, Veeraraghavan

B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(4):445-468. doi:10.4103/ijmm.IJMM_17_189

13. Puspita PJ, Safithri M, Sugiharti NP. Antibacterial Activities of Sirih Merah (*Piper crocatum*) Leaf Extracts. *Curr Biochem*. 2019;5(3):1-10. doi:10.29244/cb.5.3.1-10
14. Kementrian Kesehatan RI. *Formularies*. 2nd ed. Kementrian Kesehatan RI; 2017. doi:10.1201/b12934-13
15. Balouiri M, Sadiki M, Ibnsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal*. 2016;6(2):71-79. doi:10.1016/j.jpha.2015.11.005
16. Septiani V, Choirunnisa A, Syam AK. Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Karuk (Piper sarmentosum Roxb.) TERHADAP Streptococcus mutans DAN Candida albicans. *Kartika J Ilm Farm*. 2017;5(1):7-14. doi:10.26874/kjif.v5i1.87
17. Sadiah HH, Cahyadi AI, Windria S. Kajian Daun Sirih Hijau (Piper betle L) Sebagai Antibakteri. *J Sain Vet*. 2022;40(2):128. doi:10.22146/jsv.58745
18. Debnath KC, Tamanna F, Mostafiz N, Mahi A, Mahnur S. Antibiotic Prophylaxis In Dentistry : ADA Protocol. In: *Bangladesh Academy of Dentistry Internationally (BADI)*. ; 2018:3-4. doi:10.13140/RG.2.2.27761.94569
19. Atharini YH, Probosuseno, Nugroho AE. Pola Pengobatan Dan Luaranklinis Pada Pasien Terinfeksi Helicobacter Pylori. *J Manaj dan Pelayanan Farm*. 2016;6(2):151-158.
20. Chanda S, Rakholiya K. Combination therapy : Synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. *Formatex*. 2011;(January 2011):520-529.
21. Saeidnia S, Manayi A, Abdollahi M. From in vitro Experiments to in vivo and Clinical Studies; Pros and Cons. *Curr Drug Discov Technol*. 2015;12(4):218-224. doi:http://dx.doi.org/10.2174/15701638136616011409314
22. Sun C, Chen L, Shen Z. Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi Pharm J*. 2019;27(8):1146-1156. doi:10.1016/j.jsps.2019.09.011