



ISSN : 2686-2506

**MAJALAH
FARMASETIKA**
VOL. 4, NO.1, 2018

by Farmasetika.com



farmasetika.com

UNIVERSITAS PADJADJARAN

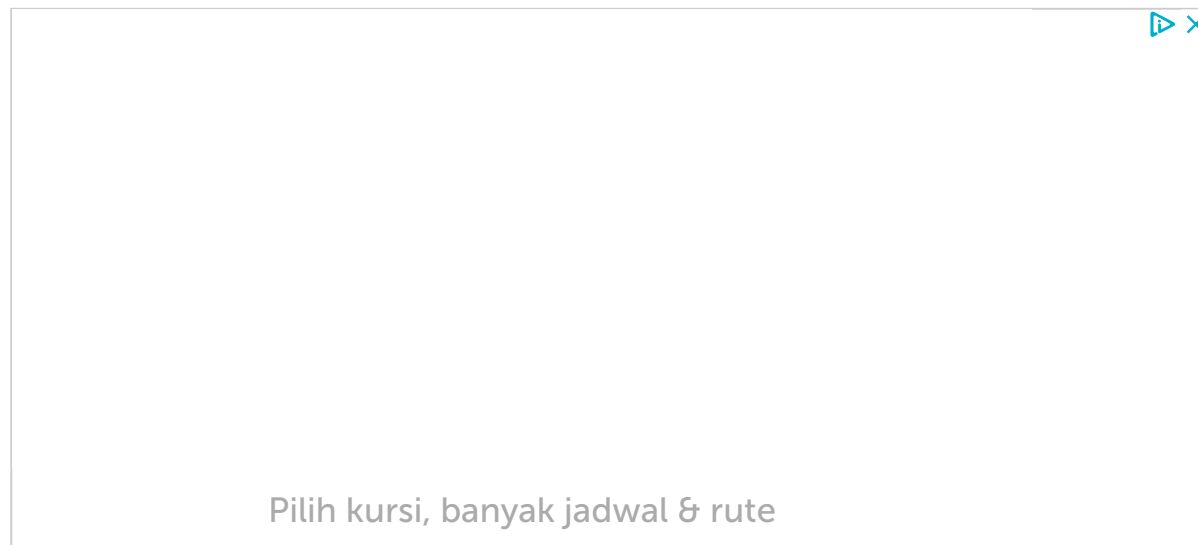
FARMASETIKA

VOL. 4, SUPL.1, 2019

by farmasetika.com



WhatsApp us



VOL. 4, SUPL. 1

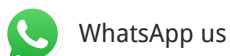
DOI: <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v4i0>

Pekan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia (PIT IAI) 2019, Hotel el-Royal, Bandung, 12-15 Maret 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah (<i>Piper crocatum</i>) Terhadap Kadar LDL Darah Mencit Surya Dharma, Fitrini Fitrini, Zulkarni Zulkarni	PDF 1-9
---	------------



WhatsApp us



Analisis Prevalensi dan Terapi Pada Pada Pasien Diabetes dan Hipertensi Yang Menjalani Hemodialisis dengan Co-Infeksi Hepatitis C di Rumah Sakit Islam Cempaka Putih Jakarta Diana Laila Rahmatillah, Gian Fisoma K	PDF 10- 16
Aktivitas Kombinasi Infusa Daun Sirih Merah dan Infusa Daun Sirih dengan Klorheksidin terhadap Pertumbuhan Porphyromonas gingivalis Casanti Wiji Rahayu, Raden Muhamad Hovi Nurakbar, Yustina Sri Hartini	PDF 17- 21
Studi Fitokimia pada Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe Var. Sunti Val) Irma Erika Herawati, Nyi Mekar Saptarini	PDF 22-27
Perbandingan Metode Spektrofotometri UV Dan HPLC pada Penetapan Kadar Kafein dalam Kopi Hari Susanti, Nisa Putri Mujaadillah Araaf, Aprilia Kusbandari	PDF 28-33
Aktivitas Antimikroba Fraksi Etil Asetat Daun Ceremai [<i>Phyllanthus acidus</i> (L.) Skeels] terhadap  WhatsApp us  Antimikroba dan Jamur dengan Metode KLT Bioautografi	PDF 34- 

Lanny Mulqie, Kusnandar Anggadireja

38

Peran Apoteker Dalam Pharmaceutical Care; Konseling Terhadap Tingkat Pengetahuan Pasien TBC

PDF

Rawat Inap Bagian Infection Center RSU dr Wahidin Sudirohusodo

39-

Gemy Nastity Handayany, Farida Farida

45

Tingkat Toksisitas dari Beberapa Ekstrak Tanaman Paku Kaki Tupai (*Davalia denticulate*)

PDF

Rudi Hendra, Rohimatul Khodijah, Muhammad Afham, Rachel Fachira, Neri Sofiyanti, Hilwan Yuda

46-

Teruna

49

Improvement of Dissolution Rate and Bioavailability of Simvastatin Tablet

PDF

Dolih Gozali, Taofik Rusdiana, Firman Gustaman

50-59

Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik Pada Unit Hemodialisis Rumah Sakit Swasta di Yogyakarta

PDF

Irkhamnia Humma Lilia, Wori Supadmi

60-65



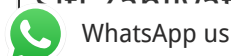
WhatsApp us

Potensi Ekstrak Etanol Daun Afrika (<i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Sch. Bip, Ex walp) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Diinduksi Streptocotocin dan Pakan Tinggi Lemak Joni Tandi, Ni Made Irma Mariani, Ni Putu Setiawati	PDF 66- 77
---	------------------

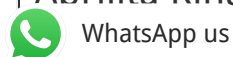
Penerapan Kartu Pintar Fisiologi Manusia dalam Metode Pembelajaran Cooperative Learning Mutiara Herawati, Suci Hanifah	PDF 78-83
---	--------------

Pengaruh Fraksi Ekstrak Buah Pare (<i>Momordica Charantia</i> L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus yang Diinduksi Streptozotocin Parawansah Parawansah, Rahmawati Rahmawati, I Putu Sudayasa, Andi Noor Kholidha, Amiruddin Eso, Nuralifah Nuralifah	PDF 84- 92
--	------------------

Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Tinggi dengan Box Behnken Design (BBD) Siti Zuhriyati, Munawiroh, Fatimah Siyam Handayani, Bambang H Nugroh	PDF 93- 99
--	------------------



<p>Pola Penggunaan Antibiotik Dalam Swamedikasi Pada Mahasiswa Tahun Pertama Bersama (TPB) Universitas Mataram</p> <p>Siti Fatmah, Siti Rahmatul Aini, Iman Surya Pratama</p>	<p>PDF</p> <p>100-</p> <p>106</p>
<p>Formulasi Gel Nanopartikel Ekstrak Temulawak (<i>Curcuma xanthorrhiza</i> roxb.) Berbasis Kitosan Na-Tripolifosfat sebagai Antiacne</p> <p>Deni Rahmat, Deny Wirawan</p>	<p>PDF</p> <p>107-</p> <p>112</p>
<p>Uji Mukoadhesif Nanopartikel Crude Bromelin dari Perasan Bonggol Nanas Berbasis Hidroksi Propil Selulosa-Sisteamin</p> <p>Deni Rahmat, Stella Salim</p>	<p>PDF</p> <p>113-</p> <p>118</p>
<p>Efektivitas Repelan Losion Minyak Atsiri Daun Zodia (<i>Evodia Suaveolens</i>) Terhadap Nyamuk <i>Aedes aegypti</i> Linnaeus</p> <p>Aprilita Rina Yanti Eff, Ratih Dyah Lestari Ayu Pertiwi, Tyas Putri Utami</p>	<p>PDF</p> <p>119-</p> <p>124</p>



Analysis of Hospital Pharmacist Credentials in Yogyakarta Region Andayzgo MS Isnandi, Irma Risdiana, Sabtanti Harimurti	PDF 125-131
Gambaran Reaksi Obat Yang Tidak Dikehendaki pada Pengobatan Tuberkulosis di Puskesmas Kabupaten "X" Yogyakarta dan Hubungannya dengan Kepatuhan Minum Obat Lucia VIta Inandha Dewi, Lukman Hakim, Sismindan Sismindan, Ngatidjan Ngatidjan, Soni Prabowo Putra	PDF 132-136
Evaluasi Potensi Fraksi Rumput Gong (<i>Eriocaulon cinereum</i> R. Br) sebagai Antikanker Serviks terhadap sel HeLa Pinus Jumaryatno, Arde Toga Nugraha, Widyanur Maya Diahandari, Auva Azkiya	PDF 137-143
Uji Potensi Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Bambu-Bambu (<i>Polygonum pulchrum</i> Blume) Dengan Metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah Secara In Vitro Fery Indradewi Armadany, Wahyuni Wahyuni, M. Ardianti, A. N. T. A Mallarangeng	PDF 144-155



WhatsApp us

<p>Gambaran Persepsi Ibu Hamil Tentang Keamanan Obat Selama Kehamilan di UPT Puskesmas Puter Kota Bandung</p> <p>Dea Ariani Kurniasih, C. S. Salasanti, L. Aprilia</p>	<p>PDF</p> <p>152-</p> <p>156</p>
<p>Formulasi dan Evaluasi Fisik Masker Wajah Gel Peel Off Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (Hylocereus Polyrhizus)</p> <p>Yenni Puspita Tanjung, Anti Malep Rokaeti</p>	<p>PDF</p> <p>157-</p> <p>166</p>
<p>Formulasi Tablet Effervescent dari Fraksi Etil Asetat Buah Kasturi (Mangifera Casturi Kosterm) Asal Kalimantan Selatan</p> <p>Sutomo Sutomo, Najat Su'aida, Amida Amida</p>	<p>PDF</p> <p>167-</p> <p>172</p>
<p>Aktivitas Penghambatan Polimerisasi Hem Ekstrak Etanol Daun Cambai Utan (Piper porphyrophyllum)</p> <p>Arnida Arnida, Nurlely Nurlely, Nani Kartinah, Sutomo Sutomo</p>	<p>PDF</p> <p>173-</p> <p>177</p>



WhatsApp us

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Paitan (<i>Titonia diversifolia</i> , H) Terhadap Kadar Gula Darah Mencit (<i>Mus musculus</i>) jantan Kenti Prahmanti, Dayu Liandra	PDF 178- 184
Identifikasi Kejadian Reaksi Obat Merugikan pada Pasien Geriatri yang Menderita Hipertensi di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung Andi Ika Julianti, Lia Amalia, Sri Hartini	PDF185- 189
Pengaruh Variasi Konsentrasi Ekstrak dan Variasi Volume Ekstrak Terhadap Karakteristik Nanopartikel Ikan Haruan (<i>Channa striata</i>) Asal Kalimantan Selatan Dina Rahmawanty, Ridwan Ali Muhammad, Ratnapuri Prima Happy, Kartinah Nani	PDF 190- 194
Efektivitas Suplementasi Ekstrak Daging Ikan Bujuk (<i>Channa Lucius</i>) dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Diabetik Ernawati Sinaga, Suprihatin Suprihatin, Fitri Istiqomah	PDF195- 200
Studi Penggunaan Kombinasi Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Yogyakarta WhatsApp us ani, Wikan Ardiningrum, Yosi Febrianti	PDF 201-211

Kajian Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit di Bogor, Indonesia Lusi Indriani, Emy Oktaviani	PDF 212- 219
Uji Efek Antiinflamasi Ektrak Etanol 70% Daun Leunca (<i>Solanum Nigrum</i> Linn) Terhadap Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i> Linn) Rabima Rabima, Immanuelly Sirait	PDF 220- 224
Pengukuran Kualitas Hidup Pasien Program Pengelolaan Penyakit Kronis Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Tamalanrea Makassar Fajriansyah Fajriansyah, Keri Lestari, Aulia Iskandarsyah, Irma M. Puspitasari	PDF 225- 232
Aktivitas Penghambatan Denaturasi Albumin dan Efek Anti-Inflamasi Campuran Ekstrak Herba Meniran, Daun Kelor, Daun Salam aksmiawati, Claudia Tiffani	PDF 233- 239



WhatsApp us aksmiawati, Claudia Tiffani

Aktivitas Inhibitor A-Glukosidase Metabolit Kapang Endofit Yang Diisolasi Dari Rimpang Kunyit (Curcuma longa L.) Ani Pahriyani, Priyo Wahyudi, Devi Marita	PDF 240- 245
Inovasi Formula Produk Hand Rub Berbasis Alkohol sebagai Upaya Efisiensi Pengelolaan Sediaan Farmasi di Rumah Sakit Ahmad Subhan, Wasmen Manalu, Min Rahminiwati, Huda Salahudin Darusman	PDF 256- 262
Peran Apoteker dalam Aborsi Legal Gunawan Widjadja	PDF 263-268
Implementasi Bioetika oleh Apoteker yang Bekerja pada Industri Farmasi Gunawan Widjadja	PDF 269-273



WhatsApp us



WhatsApp us





Aktivitas Kombinasi Infusa Daun Sirih Merah dan Infusa Daun Sirih dengan Klorheksidin terhadap Pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*

Casanti Wiji Rahayu, Raden Muhamad Hovi Nurakbar, Yustina Sri Hartini*

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Kampus III Paingan Maguwoharjo Depok Sleman Yogyakarta 55281

*Email korespondensi: yustinahartini@usd.ac.id

(Submit 15/03/2019, Revisi 05/09/2019, Diterima 20/12/2019)

Abstrak

Penggunaan klorheksidin secara terus menerus merupakan salah satu penyebab terjadinya resistensi bakteri Gram negatif anaerob *Porphyromonas gingivalis*. Kombinasi klorheksidin dengan bahan alam yang memiliki khasiat antibakteri diharapkan menghasilkan efek sinergi yang dapat mengatasi resistensi bakteri *P. gingivalis*. Penelitian ini mengukur aktivitas antibakteri kombinasi infusa daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav./Pc) dan infusa daun sirih (*Piper betle* L./Pb) dengan klorheksidin terhadap *P. gingivalis*, diharapkan terjadi efek sinergi pada kombinasi bahan antibakteri tersebut. Penelitian ini bertujuan membandingkan aktivitas antibakteri kombinasi Pc dan Pb dengan klorheksidin terhadap *P. gingivalis* terhadap bahan tunggalnya. Daun sirih merah dan daun sirih didapat dari daerah Sleman Yogyakarta. Ekstraksi senyawa dari daun sirih merah dan daun sirih dilakukan secara infundasi. Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi sumuran menggunakan media nutrisi agar darah. Penetapan aktivitas antibakteri bahan uji dengan pengukuran diameter zona hambat pertumbuhan *P. gingivalis*. Diameter zona hambat klorheksidin terhadap pertumbuhan *P. gingivalis* sebesar $2,36 \pm 0,05$ cm. Kombinasi Pc 100%; Pc 50%; Pb 100%; dan Pb 50% dengan klorheksidin menghasilkan diameter zona hambat pertumbuhan *P. gingivalis* berturut-turut sebesar $2,0 \pm 0$ cm; $1,93 \pm 0,01$ cm; $2,1 \pm 0$ cm; dan $2,18 \pm 0,01$ cm. Kombinasi klorheksidin dengan Pc maupun dengan Pb tidak menghasilkan efek antibakteri yang lebih kuat terhadap pertumbuhan *P. gingivalis*, dibandingkan klorheksidin tunggal. Kombinasi klorheksidin dengan Pc maupun Pb tidak menunjukkan efek sinergi. Pemanfaatan Pc maupun Pb sebagai antibakteri tidak direkomendasikan untuk dikombinasi dengan klorheksidin.

Kata kunci: Kombinasi, *Piper crocatum* Ruiz & Pav., *Piper betle* L., Klorheksidin, *Porphyromonas gingivalis*

Outline

- Pendahuluan
- Metode
- Hasil dan Pembahasan
- Kesimpulan
- Ucapan Terima Kasih
- Daftar Pustaka

Pendahuluan

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) merupakan bakteri anaerob Gram negatif yang menyebabkan hampir 82% dari kasus periodontitis, dengan gejala peradagangan dan kerusakan jaringan¹. Klorheksidin merupakan antibiotik yang digunakan untuk pengobatan periodontitis, namun ditemukan permasalahan resistensi bakteri bila antibiotik digunakan terus menerus². Resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik berdampak pada biaya pengobatan tinggi, infeksi kini kembali menjadi masalah di dunia pengobatan. Upaya pengatasan resistensi tersebut, dilakukan dengan pencarian senyawa baru atau kombinasi senyawa.

Sejak dahulu hingga kini praktik pengobatan dengan memanfaatkan bahan dari alam telah dihidupi oleh masyarakat Indonesia. Hampir semua senyawa obat sintetik jua berasal dari tanaman. Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav./Pc) dan daun sirih (*Piper betle* L./Pb) telah digunakan sebagai obat tradisional untuk beberapa kasus infeksi. Aktivitas terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif dari Pc juga telah dilaporkan³. Kandungan karvakrol Pb bermanfaat sebagai desinfektan dan antijamur sehingga dapat dimanfaatkan untuk obat kumur dan keputihan⁶. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa bahan alam dapat meningkatkan aktivitas antibakteri dari antibiotik. Efek sinergi dari bahan antibakteri diharapkan mampu menghasilkan aktivitas antibakteri yang cukup kuat untuk mengatasi masalah resistensi bakteri. Penelitian ini membandingkan aktivitas antibakteri kombinasi infusa Pc maupun Pb dengan klorheksidin terhadap aktivitas masing-masing bahan pada pertumbuhan *P. gingivalis*.

Metode

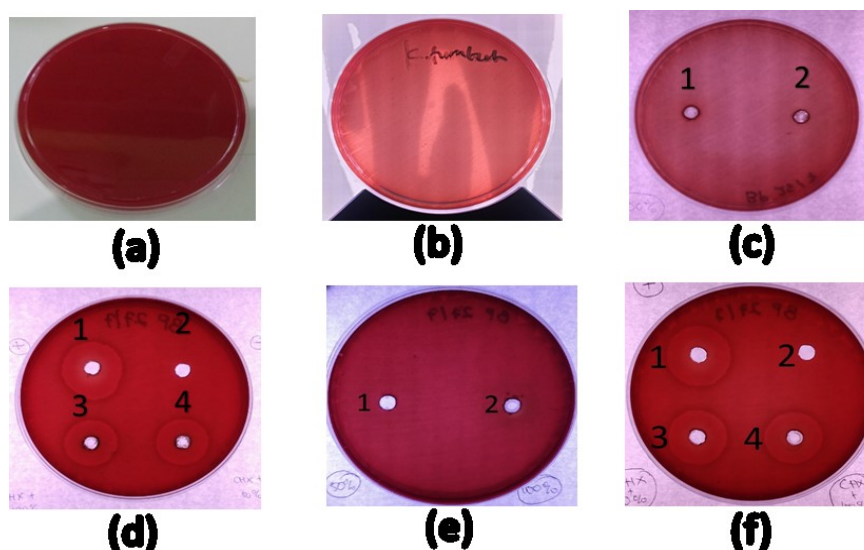
Daun sirih merah dan daun sirih dikumpulkan dari daerah Ngemplak Sleman Yogyakarta. Determinasi kebenaran spesies tanaman dilakukan di Fakultas Biologi, Laboratorium Sistematika Tumbuhan, Universitas Gadjah Mada. Bakteri *P. gingivalis* diperoleh dari dan diidentifikasi pada Laboratorium Pengujian dan Kalibrasi Balai Laboratorium Kesehatan Yogyakarta. Bahan lain berupa akuades, alkohol 70%, Nutrient Agar (NA) merk oxoid yang ditambahkan 10% darah steril kambing, klorheksidin gluconate 0,2%.

Ekstraksi senyawa dari daun sirih merah dilakukan dengan metode infundasi. Simplisia (Pc dan Pb) ditimbang sebanyak 50 gram untuk konsentrasi 100%, kemudian dimasukan kedalam panci enamel dan ditambahkan akuades 50 mL dan untuk penjuenan ditambahkan akuades sebanyak 100mL (2 kali bobot). Selanjutnya dipanaskan diatas penangas air selama 15 menit terhitung dari suhu sudah mencapai 90oC sambil sesekali diaduk. Diserkai selagi panas melalui kain flannel, ditambahkan akuades secukupnya melalui ampas hingga diperoleh 20 mL infusa Pc maupun Pb4. Dibuat kombinasi infusa Pc dan infusa Pb konsentrasi 100% dan 50%, dengan klorheksidin 0,2% dengan mengambil masing-masing 5 mL infusa Pc maupun Pb dan klorheksidin 0,2%, dimasukan ke dalam labu ukur 10, digojog hingga homogen, sehingga diperoleh 10 mL kombinasi Pc dengan klorheksidin 0,2% dan kombinasi Pb dengan klorheksidin 0,2% dengan perbandingan 1:1 (v/v). Pengujian aktivitas

antibakteri dari Pc, Pb, dan klorheksidin tunggal, dilakukan dengan metode difusi sumuran untuk menetapkan diameter zona hambat pertumbuhan *P. gingivalis*.

Hasil dan Pembahasan

Determinasi tanaman menunjukkan tanaman yang digunakan adalah *Piper crocatum* Ruiz & Pav dan *Piper betel* L., dan bakteri uji yang digunakan adalah *Porphyromonas gingivalis*. Media NA darah kontrol yang diinkubasi tampak bening dan tidak tampak kekeruhan, menunjukkan bahwa tidak terjadi kontaminasi mikroba pada media pertumbuhan bakteri uji (Gambar 1a). Pengujian pertumbuhan *P. gingivalis* pada media yang digunakan menunjukkan bahwa bakteri uji tumbuh baik (Gambar 1b). Hasil uji aktivitas antibakteri infusa Pc maupun infusa Pb konsentrasi 100% dan 50% disajikan pada Gambar 1c dan 1e, sedangkan kombinasi infusa Pc dengan klorheksidin serta kombinasi infusa Pb dengan klorheksidin disajikan pada Gambar 1d dan 1f.



Gambar 1. Hasil pengujian aktivitas antibakteri (a) Media nutrient agar darah; (b) Pertumbuhan *P. gingivalis* pada media nutrient agar darah; (c) Uji aktivitas infusa Pc 100% (1) dan infusa Pc 50% (2) terhadap *P. gingivalis*; (d) Uji aktivitas Pc terhadap *P. gingivalis* 1 = klorheksidin 0,2%, 2 = aquadest, 3 = klorheksidin 0,2% :Pc 100%, 4 = klorheksidin 0,2% :Pc 50%; (e) Uji aktivitas infusa Pb 100% (1) dan infusa Pb 50% (2) terhadap *P. gingivalis*; dan (f) Uji aktivitas Pb terhadap *P. gingivalis* 1 = klorheksidin 0,2%, 2 = aquadest, 3 = klorheksidin 0,2% :Pb 100%, 4 = klorheksidin 0,2% :Pb 50%.

Hasil uji dengan metode difusi sumuran menunjukkan bahwa klorheksidin 0,2% menghasilkan diameter zona hambat sebesar $2,36 \pm 0,05$ cm, sedangkan aquadest, infusa Pc, dan infusa Pb pada konsentrasi 100% dan 50%, tidak menghasilkan zona hambat terhadap pertumbuhan *P. gingivalis*. Khasiat antimikroba pada tanaman bergantung pada struktur kimia komponen aktif dan konsentrasinya. Ada berbagai komponen kimia pada tanaman sebagai antimikroba antara lain senyawa fenolik seperti terpen, alkohol alifatik, aldehid, keton, dan isoflavonoid. Sedangkan yang ditemukan di daun adalah senyawa saponin dan flavonoid⁵. Berdasarkan uji fitokimia yang dilakukan,

sirih merah mengandung senyawa glikosida, triterpenoid/steroid, flavonoid, tanin, dan anthraquinon. Infusa Pc dan Pb menghambat pertumbuhan dengan tingkat aktivitas yang sama terhadap pertumbuhan *S. aureus*, *S. epidermidis*, dan *E. coli*⁷. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa infusa Pc maupun Pb tidak memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan *P. gingivalis*.

Kombinasi campuran senyawa dapat diklasifikasikan menjadi sinergisme, antagonis, dan aditif. Antagonis adalah ketika kombinasi campuran senyawa menghasilkan efek yang lebih rendah dari senyawa individu atau tunggalnya⁸. Beberapa bahan alam menunjukkan efek sinergi ketika dikombinasi dengan antibiotik, kombinasi bahan ini baik untuk diteliti lebih lanjut. Kombinasi infusa Pc dan Pb dengan klorheksidin tidak menunjukkan peningkatan aktivitas antibakteri yang bermakna, justru terjadi penurunan luas zona hambat pertumbuhan bakteri *P. gingivalis*. Tidak terjadi efek sinergi pada kombinasi kedua bahan antibakteri tersebut, maka penelitian lanjutan tentang kombinasi bahan ini tidak direkomendasi.

Kesimpulan

Kombinasi klorheksidin dengan Pc maupun dengan Pb tidak menghasilkan efek antibakteri yang lebih kuat terhadap pertumbuhan *P. gingivalis*, dibandingkan klorheksidin tunggal. Kombinasi klorheksidin dengan Pc maupun Pb tidak menunjukkan efek sinergi. Pemanfaatan Pc maupun Pb sebagai antibakteri tidak direkomendasikan untuk dikombinasi dengan klorheksidin. Pemakaian Pc maupun Pb sebagai antibakteri tidak direkomendasikan untuk dikombinasi dengan klorheksidin.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Laboratorium Balai Kesehatan Yogyakarta yang telah mendukung pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Hussain, M et al, 2015, *P. gingivalis* in Periodontal Disease and Atherosclerosis- Scenes of Action for Antimicrobial Peptides and Complement, *Frontiers in Immunology*.
2. Kulik, E.M., Waltimo, T., Weiger, R., Schweizer, I., Lenkeit, K., Jenny, E.F, 2014. Development of Resistance of Mutants *Streptococci* and *Porphyromonas gingivalis* to Chlorhexidine Digluconate and Amine Fluoride/Stannous Fluoride – Containing Mouthrinses, In Vitro, *Clin Oral Invest*, 1-6.
3. Farida et al., 2016
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2011, Acuan Sediaan Herbal, *Badan Pengawas Obat dan Makanan RI*, 1 (5), 3.
5. Hayek, S.A., et al., 2013, Antimicrobial Natural Products, *Formatex Food Microbiology and Biotechnology Laboratory*.
6. Nurmalina, R., 2012, *24 Herbal Legendaris untuk Kesehatan Anda*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta, 291-292.

7. Hartini YS, Diaseptama YMS, Putri RN, Susanti LE, 2018, A Antagonistic Antibacterial Effect of Betel and Red Betel Combination against Gram-positive and Gram-negative Bacteria, *In. J. Curr. Microbiol.App.Sci* 7(5):267-272.
8. Bulusu, K.C., Guha, R., Mason, D.J., Lewis, R.P.I., Muratov, E., Motamedi, Y.K., Cokol, M., and Bender, A., 2016, An Overview of State of The Art in Predictive Modelling of Compound Combination Activity and The Value and Significance of Systems Informatics in Identifying Combinations for Therapeutic Purposes, vol. 21 (2), *Elsevier Ltd.*, USA, 226.