

**PENGARUH SUHU PENYIMPANAN KOMBINASI AMOKSISILIN DAN ASAM
KLAVULANAT DALAM SEDIAAN DRY SIRUP TERHADAP
DAYA HAMBAT BAKTERI *Staphylococcus aureus***

***THE EFFECT OF STORAGE TEMPERATURE OF THE COMBINATION OF
AMOXICILLIN AND CLAVULANIC ACID IN DRY SYRUP PREPARATIONS
ON INHIBITION OF *Staphylococcus aureus* BACTERIA***

Muhamad Taswin¹, Ratnaningsih Dewi Astuti², Bherta Tiara Handayani³
^{1, 2, 3}, Poltekkes Kemenkes Palembang

(email penulis korespondensi: taswin@poltekkespalembang.ac.id)

Info Artikel: Diterima: 10 Mei 2021

Revisi: 28 Mei 2021

Disetujui: 31 Mei 2021

ABSTRAK

Latar Belakang: Sediaan dry sirup kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat merupakan obat pilihan pertama untuk pengobatan penyakit infeksi antara lain seperti pneumonia. Sediaan dry sirup kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat merupakan sediaan antibiotik yang perlu disuspensikan terlebih dahulu sebelum digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur adanya pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup yang telah disuspensikan terhadap daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus*.

Metode: Penelitian ini ialah penelitian eksperimental karena adanya perlakuan terhadap sediaan antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang dipengaruhi oleh suhu penyimpanan terhadap aktivitas antibakteri..

Hasil: Berdasarkan hasil pengukuran diameter daya hambat pada antibiotik suspensi kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat pada penyimpanan hari ke-7 semua sampel suspensi dry sirup mengalami penurunan. Penurunan diameter zona hambat tertinggi terjadi pada sampel suspensi dry sirup generik yang disimpan pada suhu kamar.

Kesimpulan: Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa adanya pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup terhadap daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* dengan adanya penurunan daya hambat di akhir

Kata kunci: amoksisilin dan asam klavulanat, daya hambat antibakteri, *staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Background: Dry syrup combination of amoxicillin and clavulanic acid is the first drug of choice for the treatment of infectious diseases such as pneumonia. The dry syrup preparation of the combination of amoxicillin and clavulanic acid is an antibiotic preparation that needs to be suspended before use. This study aims was to measure the effect of storage temperature on the combination of amoxicillin and clavulanic acid in dry syrup preparations that have been suspended on the inhibition of *Staphylococcus aureus* bacteria.

Methods: This study is an experimental study because of the treatment of the combination of amoxicillin and clavulanic acid antibiotic preparations which are influenced by storage temperature on antibacterial activity.

Results: Based on the results of the diameter measurement of the inhibitory power of the antibiotic suspension combination of amoxicillin and clavulanic acid on the 7th day of storage, all samples of dry syrup suspension decreased. The highest decrease in the diameter of the inhibition zone occurred in the generic dry syrup suspension sample which was stored at room temperature.

Conclusion: From the results of the study it can be concluded that there is an effect of the storage temperature of the combination of amoxicillin and clavulanic acid in dry syrup preparations on the inhibition of *Staphylococcus aureus* bacteria with a decrease in inhibition at the end

Keywords: amoxicillin and clavulanic acid, antibacterial inhibition, *staphylococcus aureus*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama di Indonesia. Peranan dalam menentukan tingkat kesehatan masyarakat cukup besar karena sampai saat ini penyakit infeksi masih termasuk ke dalam salah satu penyebab tingginya angka kesakitan dan angka kematian di Indonesia. Hasil pemetaan penyakit menular yang dilakukan di Indonesia, dinyatakan bahwa terjadi kecenderungan peningkatan periode prevalensi pneumonia semua umur dari tahun 2013 hingga tahun 2018.¹ Pneumonia merupakan penyebab dari 15% kematian balita di tahun 2018. Pneumonia adalah infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli) yang dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti virus, jamur dan bakteri. Gejala penyakit pneumonia yaitu menggigil, demam, sakit kepala, batuk, mengeluarkan dahak, dan sesak napas. Pneumonia yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dapat diatasi dengan pilihan obat utamanya yaitu kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat.² Amoksisilin merupakan analog dari ampisilin yang dianggap sebagai antibiotik spectrum luas karena antibiotik amoksisilin dapat mengobati infeksi yang disebabkan oleh berbagai bakteri baik gram positif maupun negatif. Beberapa penyakit umum yang sering diobati dengan amoksisilin meliputi; radang tenggorokan, infeksi telinga, sinusitis, bakteri pneumonia, bronkitis, radang amandel, infeksi saluran kemih, dan penyakit Lyme.³

Upaya mengurangi terjadinya resistensi antibiotik amoksisilin, amoksisilin dikombinasikan dengan asam klavulanat. Amoksisilin dan asam klavulanat merupakan kombinasi dari β -laktam dengan inhibitor β -laktamase yang mengembalikan potensi amoksisilin melawan bakteri yang memproduksi β -laktamase seperti bakteri *Staphylococcus aureus*, *E.Coli*, *K. Pneumonia*, *Enterobacter H.*⁴ Mengetahui kadar antibiotik pada suatu sediaan termasuk dalam faktor-faktor yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik. Sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik secara tepat. Agar dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun

bakteriostatik. Semakin tinggi kadar antibiotik, semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri.⁵ Sediaan amoksisilin yang beredar berupa tablet dan suspensi. Pada sediaan suspensi yang mengandung air dapat memungkinkan terjadinya hidrolisis. Hal ini menyebabkan amoksisilin dibuat dalam bentuk sediaan sirup kering yang bertujuan untuk menjaga stabilitas zat aktif pada masa penyimpanan. Perubahan stabilitas zat aktif dengan adanya penurunan kadar dapat memproyeksikan kepada resistensi antibiotic.⁶ Temperatur sangat mempengaruhi degradasi kimiawi, fisik, dan mikrobiologi. Keterangan bahwa sediaan disimpan dilemari es atau suhu kamar pada etiket menunjukkan bahwa temperatur penyimpanan sediaan juga mempengaruhi stabilitas zat aktif. Suspensi amoksisilin – asam klavulanat sangat stabil pada suhu dibawah 10°C dalam jangka waktu 7 hari. Dan kedua zat aktif ini tidak stabil pada suhu lebih dari 30°C.⁷

Berdasarkan penelitian Talogo[6], tentang pengaruh waktu dan temperatur penyimpanan terhadap tingkat degradasi kadar amoksisilin dalam sediaan suspensi amoksisilin – asam klavulanat dihasikankan bahwa persentase kadar amoksisilin yang disimpan di suhu kamar pada hari ke-0 mencapai 95,42% dan pada hari ke-7 mencapai 41,43%. Serta persentase kadar amoksisilin yang disimpan di suhu dingin pada hari ke-0 mencapai 99,72% dan pada hari ke-7 mencapai 88,85%. Berdasarkan penelitian Talogo juga disarankan bahwa diperlukannya pengujian antimikroba terhadap suspensi amoksisilin – asam klavulanat.

Sehubungan dengan latar tersebut maka peneliti telah melakukan penelitian “pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup terhadap daya hambat bakteri *staphylococcus aureus*”. Suhu terbagi menjadi dua yaitu suhu dingin (2-8°C) dan suhu kamar (15-30°C). Rentang suhu yang dipilih peneliti dibedakan dengan penelitian sebelumnya karena peneliti mengikuti acuan Farmakope Indonesia Edisi ke- IV. Selanjutnya disimpan selama tujuh hari dan dilakukan pengukuran daya hambat bakteri pada hari ke 0, 3, 5, dan 7.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimen karena adanya perlakuan terhadap sediaan antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang dipengaruhi oleh suhu penyimpanan terhadap aktivitas antibakteri dengan cara mengukur diameter zona hambat aktivitas antibakteri. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret – Mei 2018 di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang. Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain cawan petri, jarum ose, kertas cakram, pemgaris, beker gelas, jangka sorong, kemari pendingin, *dry heat oven*, tabung reaksi, Erlenmeyer, vial, kapas lidi steril, penjepit, autoclave dan lampu spiritus. Alat-alat yang digunakan disterilkan terlebih dahulu dicuci bersih dan dikeringkan. Untuk alat berbahan kaca atau gelas seperti tabung reaksi, gelas ukur dan pipet tetes disterilkan dalam *Dry Heat Oven* pada suhu 160°C selama 2 jam. Alat logam seperti jarum ose dan pinset di *flambeer* dengan menggunakan lampu spiritus. Aquadest, medium, dan kertas cakram disterilkan dengan autoclave pada suhu 121°C selama 15 menit. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah dry sirup kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat, media *Mueller Hinton Agar* (MHA) yang terdiri dari *beef infusion* 300 gr, *bacio amino acid* (kasein hidrolisat) 17,5 gr, *starch* 1,5 gr, dan *bacio agar* 17 gr dilarutkan dalam 1 liter aquadest. Lalu ukur pH sampai 7,4, biakan bakteri *Staphylococcus aureus* yang dibuat dengan mengambil ± 150 ml dari Media *Mueller Hinton Agar* (MHA) yang telah dibuat dan dipanaskan pada suhu 37-40°C, kemudian di tambahkan biakan murni bakteri sebanya 3-5 koloni ke dalam media. Populasi dalam penelitian ini adalah sediaan dry sirup yang mengandung antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang dijual dalam satu apotek di kota Palembang dan untuk sampelnya dipilih secara *purposive sampling* yaitu penentuan sample secara sengaja dengan mempertimbangkan kriteria – kriteria tertentu yang telah dibuat oleh penulis terhadap objek yang sesuai dengan tujuan penelitian.

Sampel yang telah dibeli kemudian di suspensikan dengan aquadest. Setelah sampel

disuspensikan, sampel terbagi menjadi dua yaitu sampel yang disimpan menjadi dua kelompok suhu yaitu suhu dingin (2-8°C) dan suhu kamar (15-30°C). Pengukuran diameter zona hambat dimulai hari ke-0 sebelum dilakukan penyimpanan. Setelah itu dilakukan penyimpanan selama tujuh hari. Selama penyimpanan obat, pada hari ke 3, hari ke 5, dan hari ke 7 dilakukan pengukuran diameter zona hambat. Saat akan dilakukan pengujian daya hambat, ambil sampel sebanyak 5ml kemudian dimasukkan ke dalam vial yang sudah disterilkan dan sudah diberi penandaan mengenai suhu dan hari sehingga sampel siap untuk diuji di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Kota Palembang dengan cara Media *Mueller Hinton Agar* (MHA) dituangkan ke dalam cawan petri masing-masing 10 ml dan biarkan hingga memadat sebagai lapisan dasar. Kemudian ambil suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, torehkan pada permukaan media *Mueller Hinton Agar* (MHA) secara merata dan biarkan mengering. Masing-masing kertas cakram dicelupkan ke dalam masing- masing sediaan antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang telah disuspensikan. Masing- masing cakram dimasukkan ke media yang ada bakterinya. Kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Setelah diinkubasi lakukan pengamatan dan pengukuran terhadap zona hambat dengan menggunakan jangka sorong. Data yang diolah pada penelitian ini adalah hasil pengukuran diameter zona hambat sediaan dry sirup antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang telah disuspensikan yang dipengaruhi suhu penyimpanan dengan membandingkan efektivitas sebelum dan sesudah dilakukan penyimpanan serta membandingkan efektifitas sediaan dry sirup dengan merek dagang yang berbeda. Percobaan ini dilakukan dengan 3 kali ulangan dan data tersebut disajikan dalam bentuk tabel. Data yang akan diperoleh dari hasil penelitian diuji *independent sampel t-test* menggunakan aplikasi analisis statistik, kemudian dilanjutkan perhitungan AUC (Area Under Curve).

HASIL

Hasil penelitian diameter zona hambat antibiotik amoksisilin dan asam klavulanat sediaan dry sirup yang telah di suspensikan

sebelum dan sesudah disimpan selama 7 hari pada suhu dingin dan suhu kamar.

Tabel 1. Hasil Pengukuran diameter zona hambat

No	Hari ke-	Bahan Uji	Diameter Zona Hambat (mm)		Diameter Zona Hambat (mm)		Diameter Zona Hambat (mm)	
			PI		P2		P3	
			Suhu Dingin (2-8°C)	Suhu Kamar (15-30°C)	Suhu Dingin (2-8°C)	Suhu Kamar (15-30°C)	Suhu Dingin (2-8°C)	Suhu Kamar (15-30°C)
1	0	Sampel A	48	50	49	50	48	48
		Sampel B	50	50	50	50	52	49
		Kontrol Negatif	0	0	0	0	0	0
2	3	Sampel A	48	46	49	47	48	46
		Sampel B	48	46	48	48	50	47
3	5	Sampel A	45	42	45	43	45	43
		Sampel B	45	44	45	44	45	44
4	7	Sampel A	44	42	45	40	45	43
		Sampel B	45	44	45	43	45	44

Kemudian hasil persentase daya hambat pada hari ke-0, hari ke-3, hari ke-5 dan hari

ke-7 ditampilkan dalam bentuk persentase daya hambat seperti tabel berikut ini.

Tabel 2. Persentase daya hambat pada suhu dingin (2-8°C) dan suhu kamar (15-30°C) pada dry sirup generik dan dry sirup merek dagang

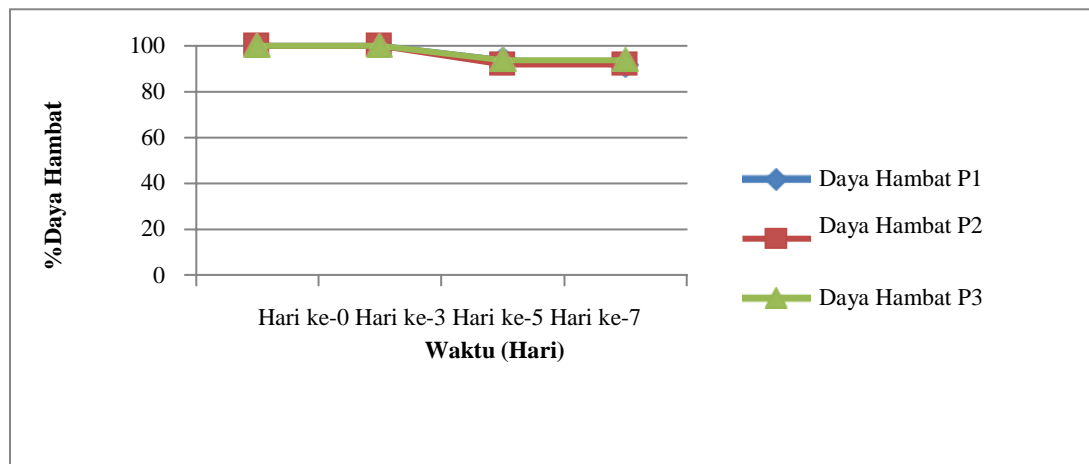
Suspensi Dry Sirup	Hari ke-	Persentase Daya Hambat (%)					
		Suhu					
		Dingin(2-8°)			Kamar (15-30°)		
		P1	P2	P3	P1	P2	P3
Generik	0	100	100	100	100	100	100
	3	100	100	100	92	94	95,83
	5	93,75	91,83	93,75	84	86	89,58
	7	91,67	91,83	93,75	84	80	89,58
Rata-rata Generik		96,35	95,91	96,87	90	90	93,74
Merek Dagang	0	100	100	100	100	100	100
	3	96	96	96,61	92	96	95,91
	5	90	90	86	88	88	89,79
	7	90	90	86	88	86	89,79
Rata-rata Merek Dagang		94	94	92,15	92	92,5	93,87

Berdasarkan data persentase daya hambat, dihitung luas area dibawah kurva (AUC) dari kurva hubungan persentase daya

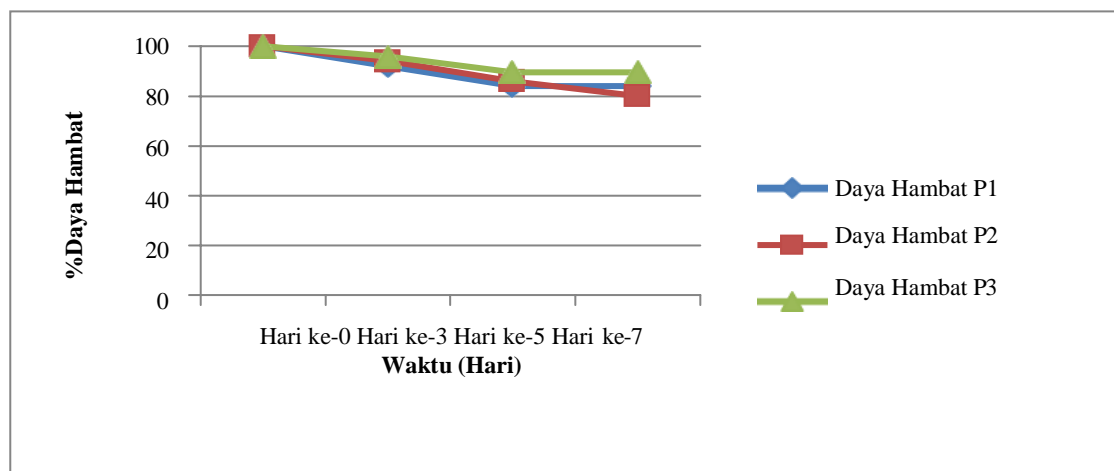
hambat antibakteri terhadap waktu (hari) didapatkan hasil seperti tabel berikut.

Tabel 3. Hasil perhitungan Area Under the Curve (AUC)

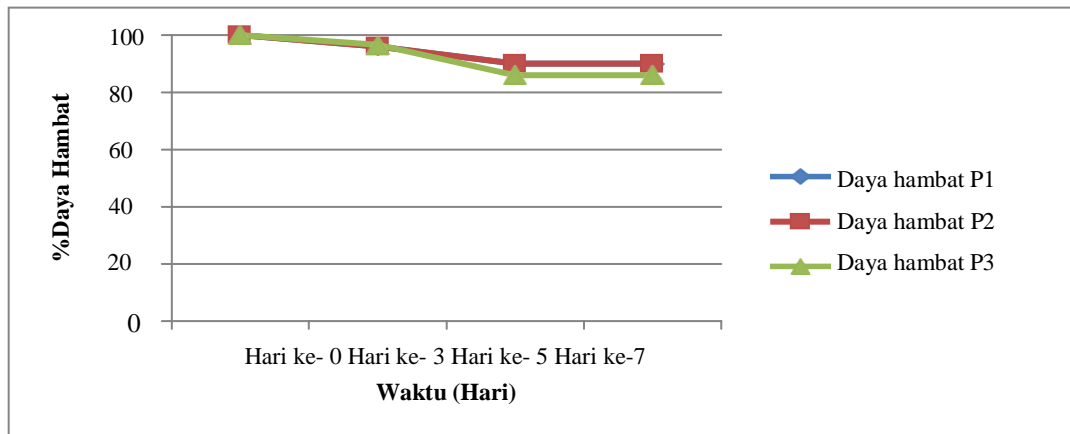
Suspensi Dry Sirup	Hasil Perhitungan AUC					
	Suhu					
	Dingin(2-8°)			Kamar (15-30°)		
	P1	P2	P3	P1	P2	P3
Generik	679,17	675,49	681,25	632	637	658,315
Merek Dagang	660	660	649,525	644	652	659,145



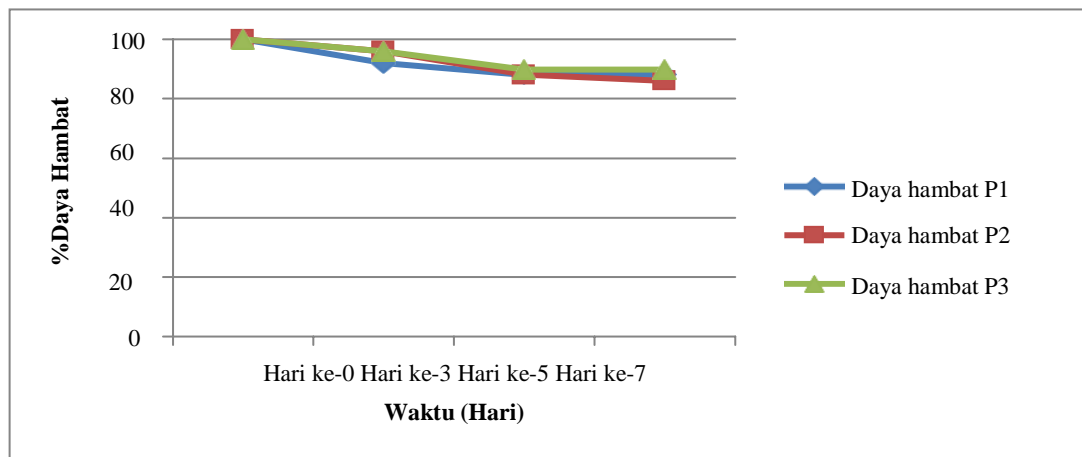
Gambar 1. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup generik suhu dingin (2-8°C)



Gambar 2. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup generik suhu kamar (15-30°C).



Gambar 3. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup merek dagang suhu dingin (2-8°C)



Gambar 4. Profil kurva hubungan persentase daya hambat terhadap waktu (hari) pada dry sirup merek dagang suhu kamar (15-30°C).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian tentang uji aktivitas antibiotik yang telah dilakukan menunjukkan bahwa sampel tersebut mempunyai daya hambat yang kuat terhadap bakteri *staphylococcus aureus* walaupun menunjukkan penurunan daya hambat karena adanya pengaruh suhu penyimpanan selama 7 hari. Kekuatan daya hambat terhadap bakteri diukur dengan diameter zona hambat antibakteri ditunjukkan dengan besar kecilnya daerah jernih disekitar cakram disk, semakin besar diameter daerah jernih disekitar cakram maka semakin besar daya hambat antibakteri dan begitu pula sebaliknya. Pada saat persiapan sampel sebelum dilakukan penelitian daya hambat antibakteri, sampel dilakukan pengocokan agar zat aktif sampel terdispersi kembali sehingga suspensi homogen dan konsentrasi sampel pada cakram merata. Berdasarkan data yang didapat dari sampel suspensi dry sirup generic yang disimpan di suhu dingin (2- 8°C) mengalami penurunan daya hambat namun masih dalam kategori daya hambat yang kuat. Begitu juga dengan dry sirup dagang. Sehingga suspensi dry sirup generic maupun dry sirup merek dagang yang disimpan di suhu dingin dapat dikatakan memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan kategori sangat kuat. Selanjutnya untuk sampel suspensi dry sirup generic maupun dagang yang disimpan di suhu kamar (27- 30°C) juga mengalami penurunan daya hambat namun tetap memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dalam kategori sangat kuat, dikarenakan adanya kombinasi antara amoksisilin dengan asam klavulanat yang bekerja sinergis sehingga amoksisilin menjadi 50 kali lebih kuat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*[2]. Asam klavulanat sendiri berkhasiat untuk menghambat enzim β -laktamase yang diproduksi oleh bakteri yang memproduksi β -laktamase seperti bakteri *Staphylococcus aureus*[4].

Kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan daya hambat antibakteri amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup yang disimpan pada suhu dingin (2- 8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) baik dry sirup generic maupun dry sirup merek dagang dan untuk mengetahui perbedaan daya hambat antara dry sirup generic dengan merek dagang

maka dilakukan uji perbedaan menggunakan statistik, sebelum dilakukan uji perbedaan maka hal penting yang harus dilakukan yaitu melakukan uji normalitas dahulu sebagai prasyarat untuk menentukan statistika yang akan digunakan dalam uji perbedaan. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah distribusi sebuah data yang didapatkan berdistribusi normal atau tidak normal. Apabila sebaran data normal maka teknik analisis yang digunakan yaitu *Independent- Sampel T Test*. Uji normalitas tersebut dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* menggunakan program *SPSS* dengan taraf signifikansi 0,05, dan hasil nilai signifikansi yaitu 0,338 ($P > 0,05$) yang artinya data perbedaan daya hambat penyimpanan suhu dingin dengan suhu kamar dry sirup generic berdistribusi normal. Untuk perbedaan daya hambat dry sirup generic dengan dry sirup merek dagang nilai signifikansinya yaitu 0,069 ($P > 0,05$) yang artinya data tersebut terdistribusi normal juga. Selanjutnya untuk melakukan uji perbedaan pada penelitian ini menggunakan teknik statistik *Independent-Sample T Test*. Berdasarkan hasil uji perbedaan daya hambat suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) dry sirup generic diketahui pada kolom *Leven's Test Equality of Variances* memiliki nilai sig. 0,023 ($P < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua varians adalah tidak sama, maka penggunaan varians untuk membandingkan rata-rata populasi (*t-test for Equality of Means*) dalam pengujian *t-test* harus dengan dasar *equal varians not assumed*. Pada *equal varians not assumed* diperoleh nilai sig.(2-tailed) 0,167. Hasil tersebut menunjukkan bahwa $P > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat dry sirup generic yang disimpan pada suhu dingin dengan suhu kamar.

Untuk hasil uji perbedaan daya hambat suhu dingin (2-8°C) dengan suhu kamar (27-30°C) dry sirup merek dagang diketahui pada kolom *Leven's Test Equality of Variances* memiliki nilai sig. 0,874 ($P > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua varians adalah sama, maka penggunaan varians untuk membandingkan rata-rata populasi (*t-test for Equality of Means*) dalam pengujian *t-test* harus dengan dasar *equal varians assumed*. Pada *equal varians assumed* diperoleh nilai sig.(2-tailed) 0,256. Hasil tersebut

menunjukkan bahwa $P > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat dry sirup generik yang disimpan pada suhu dingin dengan suhu kamar. Untuk perbedaan daya hambat antara dry sirup generik dengan dry sirup merek dagang diketahui pada kolom *Leven's Test Equality of varians assumed*. Pada *equal varians assumed* diperoleh nilai sig.(2-tailed) 0,265. Hasil tersebut menunjukkan bahwa $P > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat dry sirup generik dengan dry sirup merek dagang. Menurut hasil uji statistik penelitian terdahulu mengenai pengaruh kemasan terhadap aktivitas antibakteri suspensi eritromisin setelah penyinaran dengan sinar matahari langsung,

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh suhu penyimpanan kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat dalam sediaan dry sirup yang telah disuspensikan terhadap daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* dengan adanya penurunan diameter zona hambat diakhir penyimpanan, dan menurut hasil statistik uji *Independen Sampel T Test* menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat antibakteri suspensi dry sirup yang disimpan pada suhu dingin dengan yang disimpan pada suhu kamar serta tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara daya hambat antibakteri suspensi dry sirup generik dengan

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Poltekkes Kemenkes Palembang yang telah membantu membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2018. *Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta : Departemen kesehatan republik Indonesia.
2. Tjay,T,H., Rahardja, K., 2015. *Obat- Obat*

Variances memiliki nilai sig. 0,790 ($P > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua varians adalah sama, maka penggunaan varians untuk membandingkan rata- rata populasi (*t-test for Equality of Means*) dalam pengujian *t-test* harus dengan dasar *equal*

tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara larutan baku eritromisin yang digunakan sebagai kontrol positif dengan larutan uji eritromisin tanpa mendapatkan perlakuan penyinaran dengan sinar matahari langsung, sehingga dapat disimpulkan bahwa suspensi dry sirup yang disimpan pada suhu dingin dan suhu kamar tanpa terpapar sinar matahari langsung tidak memiliki perbedaan daya hambat yang bermakna.

suspensi dry sirup merek dagang. Berdasarkan perhitungan Area Under the Curve (AUC) bahwa pada suhu dingin, semakin besar harga AUC maka semakin besar pula persentase daya hambat antibakteri dan pada suhu kamar, semakin besar harga AUC maka semakin besar pula persentase daya hambat bakteri.

Disarankan untuk penelitian lebih lanjut dengan waktu penyimpanan diperpanjang, penambahan kelompok suhu dan pemaparan sinar matahari langsung. Dan untuk pemakaian dimasyarakat agar tercapainya terapi yang efektif , disarankan penyimpanan sediaan dry sirup kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat di suhu dingin (2- 8°C).

Serta kepada mahasiswa yang telah membantu peneliti hingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penting; "khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya". PT Elex Media Komputindo, Jakarta, hal 69-71.

3. Frynkewicz, Heidi, Hannah Feezle., dan Melinda Richardson. 2013. Thermostability Determination of Broad Spectrum Antibiotics at High Temperatures by Liquid Chromatography – Mass Spectrometry. *Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR) 2013 University Of Wisconsin La Crosse, WI.*
4. Alburyhi, Mahmoud Mahyoob, Abdulwali Ahmad Siaf, dan Maged alwan Noman. 2013. Stability study of six brands of amoxicillin
6. Talogo, 2014. *Pengaruh Suhu dan Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Suspensi Amoksisilin-Asam Klavulanat.* Skripsi, Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta (dipublikasikan), hal. 2.
7. Owusu, Patrick. 2011. *HPLC Method Development For The Quantification and Stability Studies Of Amoxicillin and Clavulanic Acid In Liquid Oral Formulation.* The Departement of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical sciences.
8. Ansel, H.C., 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi.* Edisi Ke-1 UI Press. Jakarta. hal. 353 dan 373.
9. Brooks, G.F., J.S Butel, dan S.A Morse., 2005. *Mikrobiologi Kedokteran.* Terjemahan oleh: FK Universitas Airlangga. Salemba Medika, Jakarta.
10. Cappuccino, J.G., and Natalie S., 2001. *Microbiology : A Laboratory Manual.* Benjamin Cummings. San Fransisico
11. Davis, W.W., dan T.R. Stout, 1971. *Disc Plate Method of Microbiological Antibiotic Assay.* Applied Microbiology, 22:659-665 Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV.* Direktur Jendral Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
12. Depkes RI, 2000. *IONI : Informatorium Obat Nasional Indonesia.* Jakarta: Depkes RI
13. Gavin, J.J., 1956. *Microbiological Process Report, Analytical Microbiology,* Vol. 15
14. Goodman and Gilman, 2007. *Dasar Farmakologi Terapi.* Jakarta. EGC : Vol 2.
15. Harmita., dan Radji, M. 2008. *Analisis Hayati.* Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, Indonesia. Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2008. *Mikrobiologi Kedokteran.* Salemba Medika, Jakarta, hal. 318
- trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yamen market. *Journal of chemical and Pharmaceutical Research.* Vol 5. Hal : 293-296.
5. Kementerian Kesehatan RI, 2010. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.HK.02.02/MENKES/068/1/ 2010 tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik di fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah. Jakarta: Menkes RI.
16. Kementerian Kesehatan RI, 2015. *Profil Kesehatan Indonesia 2015.* Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2016. Kusmiyati, Agustini., 2007. *Uji Aktivitas Senyawa Antibakteri dari Mikroalga Porphyridium cruentum.* Pusat Penelitian Bioteknologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (Lipi), Cibinong. *Jurnal Biodiversitas* Volume 8, Nomor 1, hal 48-53.
17. Lachman, L., H.A. Lieberman, dan J.L. Kanig, 2012. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi Ketiga* diterjemahkan oleh : Siti Suyatmi. Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia, hal. 986.
18. Locke Thomas dkk, 2013. *Microbiology and Infectious Diseases on the move.* PT Indeks, Jakarta, hal. 120.
19. Misnadiarly dan Djajaningrat, H., 2014. *Mikrobiologi untuk klinik dan Laboratorium.* PT. Rineka Cipta, Jakarta, Indonesia. Hal. 12-13, 52-
20. Neal, M.J, 2007. *At a Glance Farmakologi Medis.* Erlangga, Jakarta, hal. 83.
21. Nurhayati, Nunung, 2016. *Biologi untuk siswa SMA/MA Kelas X (Peminatan).* Yrama Widya, Bandung, hal. 134- 136.
22. Pelczar, J. Michael, Chan, E.C.S., 2008. *Dasar-dasar Mikrobiologi I.* Diterjemahkan oleh: Ratna Siri Hadioetomo, Teja Imas,
23. Pratiwi, T.T., 2008. *Mikrobiologi Farmasi.* Erlangga, Jakarta, Indonesia, hal 111-117
24. Syahputri V.Mimi, 2006. *Pemastian Mutu Obat : "Kompendium Pedoman & Bahan-bahan Terkait".* Dalam : July, M. (Editor). Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal.44-47.
25. Unal, Kemal, Palabiyik, Murat. I., Keracan, Elif, Onur, Feyyaz. 2008. Spectrophotometric Determination of Amoxicillin In Phrmaceutical Formulation. *Turk J.Pharm.Sci* Vol.5, Hal.1-16.

26. Warsa, U.C., 1994. *Staphylococcus dalam Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi Revisi. Jakarta : Penerbit Binarupa Aksara.hal. 103-110.
27. Widodo, R., 2004. *Panduan Keluarga Memilih dan Menggunakan Obat*. Yogyakarta: Kreasi wacana. Hal: 21-23, 27-31, dan 66.