

REVIEW: MODIFIKASI STRUKTUR AMOKSISILIN DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIBAKTERI SECARA IN VITRO

REVIEW: MODIFICATION OF AMOKSISILIN STRUCTURE AND IT'S IN-VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Ine Suharyani^{1,3*}, Rinto Susilo², Dhia Zahrah Salsabila¹, Nurcholisah¹,
Tri Putri Septiyati¹, Yuni Rahmasari¹

¹⁾ Analisis Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon

Jl. Cideng Indah No.3, Kertawinangun, Kedawung, Cirebon, Jawa Barat 45153

²⁾ Farmakologi, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon

Jl. Cideng Indah No.3, Kertawinangun, Kedawung, Cirebon, Jawa Barat 45153

³⁾ Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi Universitas Padjadjaran, Jln. Raya
Bandung-Sumedang Km. 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia

*Email Corresponding : inesuharyani25@gmail.com

Submitted : 21 February 2022 Revised : 16 March 2022 Accepted : 11 May 2022

ABSTRAK

Antibiotik adalah senyawa kimia khas yang dihasilkan oleh organisme hidup, termasuk turunan senyawa dan struktur analognya yang dibuat secara sintetik, dan dalam kadar rendah mampu menghambat proses penting dalam kehidupan satu spesies atau lebih mikroorganisme. Pada awalnya antibiotika diisolasi dari mikroorganisme, tetapi sekarang beberapa antibiotika telah didapatkan dari tanaman tinggi atau hewan. Amoksisilin adalah salah satu antibiotik yang paling sering digunakan sebagai pilihan terapi untuk perawatan. Tujuan review jurnal ini adalah untuk mengetahui aktivitas amoksisilin sebagai antibakteri. Pengujian aktivitas senyawa basa Schiff hasil sintesis dari amoksisilin terhadap *Streptococcus faecalis* menunjukkan aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan dengan amoksisilin sebelum dimodifikasi. Pengujian menunjukkan hasil bahwa penambahan dendrimer meningkatkan efek antimikroba amoksisilin untuk mikroorganisme yang diuji. Kombinasi Amoksisilin dengan obat dari golongan PPI dapat meningkatkan aktivitas antibakteri. Berdasarkan hasil review jurnal tentang Amoksisilin diketahui bahwa Amoksisilin murni maupun sintesis dan kombinasi terbukti efektif sebagai antibakteri.

Kata kunci : amoksisilin, aktivitas antibakteri, *in-vitro*, modifikasi struktur

ABSTRACT

Antibiotics are the chemical compounds produced by living organisms, including synthetic derivatives and structural analog that are capable of inhibiting important processes in one or more species of microorganisms. Initially, antibiotics were isolated from microorganisms, but now several antibiotics have been obtained from higher plants or animals. Amoksisilin is one of the most frequently used therapeutic options for treatment. The purpose of this journal review is to determine the activity of amoksisilin as an antibacterial. The journal search method is carried out on several sites such as <https://scholar.google.com> and <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Amoksisilin and its derivatives have been shown to have antibacterial activity, especially to kill gram-negative bacteria. *Pseudomonas auregius*

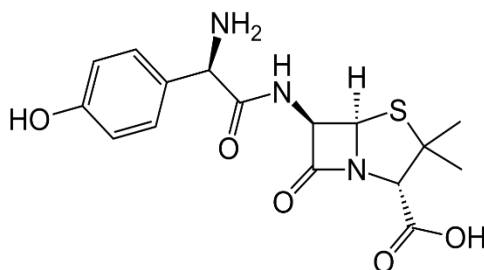
bacteria are resistant to amoksisilin. Therefore, amoksisilin derivatives were made which are effective in killing Pseudomonas aeruginosa bacteria, the combination of Amoksisilin with drugs from the PPI class can increase antibacterial activity. Based on the results of a review of journals about Amoksisilin, it is known that pure and synthetic Amoksisilin and combinations have proven to be effective as antibacterials.

Keywords : structure modification, amoksisilin, antibacterial activity, in-vitro

PENDAHULUAN

Antibiotik adalah senyawa kimia khas yang dihasilkan oleh organisme hidup, termasuk turunan senyawa dan struktur analognya yang dibuat secara sintetik. Struktur analog adalah obat yang strukturnya terkait dengan obat lain tapi yang sifat kimia dan biologi mungkin sangat berbeda (Nguyen, 2018). Pada kadar yang rendah, senyawa ini mampu menghambat proses penting dalam kehidupan satu spesies atau lebih mikroorganisme. Pada awalnya antibiotika diisolasi dari mikroorganisme, tetapi sekarang beberapa antibiotika telah didapatkan dari tanaman tinggi contohnya yaitu tanaman Atropa Belladonna atau hewan (Siswandono, 2016). Berdasarkan struktur kimianya antibiotik dibagi menjadi beberapa kelompok, antara lain yaitu antibiotika Beta-laktam (turunan penisilin, sefalosporin dan Beta-laktam nonklasik), turunan amfenikol, turunan tetrasiklin, turunan aminoglikosida, antibiotik makrolida, antibiotika polipeptida, turunan linkosamida, antibiotik polien, turunan ansamisin dan turunan antrasiklin (Siswandono, 2016).

Amoksisilin adalah salah satu antibiotik yang paling sering digunakan sebagai pilihan terapi untuk perawatan. Amoksisilin termasuk dalam golongan penisilin yang dibuat dengan cara menambahkan gugus amino ekstra ke penisilin untuk melawan resistensi antibiotik. Amoksisilin memiliki struktur yang mirip dengan ampicilin, dengan perbedaan adanya gugus hidroksil pada posisi para cincin benzena. Amoksisilin efektif terhadap bakteri gram positif dan beberapa bakteri gram negatif dibandingkan dengan penisilin. Seperti penisilin, amoksisilin efektif terhadap spesies Streptococcus, Listeria monocytogenes dan Enterococcus spp. Selain itu bakteri Escherichia coli, Actinomyces spp, spesies Clostridium, Salmonella spp, Shigella spp, dan spesies Corynebacteria (Akhavan, Khanna and Vijhani, 2021). Struktur dari Amoksisilin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Amoksisilin
(Wrońska et al., 2015)

Menurut FDA amoksisilin diindikasikan untuk mengobati infeksi karena rentan (hanya untuk beta-laktamase) isolat dari bakteri. Kondisi yang menggunakan amoksisilin antara lain infeksi telinga, hidung dan tenggorokan, pemberantasan *Helicobacter pylori*, infeksi saluran pernapasan bawah, sinusitis bakterial akut, dan pengobatan infeksi saluran kemih.

Beberapa keuntungan amoksisilin dibandingkan dengan ampicilin adalah absorpsi obat dalam saluran cerna lebih sempurna sehingga kadar darah dalam plasma lebih tinggi. Kadar darah maksimalnya dicapai dalam 1 jam setelah pemberian oral. Namun, seperti hasilnya ampicilin, amoksisilin tidak efektif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh (Sulistiyawati, Arinton and Pramono, 2017) didapatkan sebuah senyawa N-benzoilamoksisilin yang berasal dari reaksi antara gugus amina amoksisilin dengan benzoil

klorida. senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aureginosa* yang lebih tinggi daripada amoksisilin (T.D Kusumowati, Siswandono, Marcellino Rudyanto, 2006).

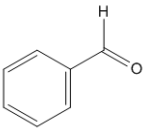
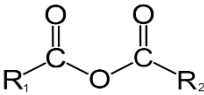
METODE PENELITIAN

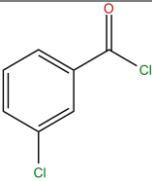
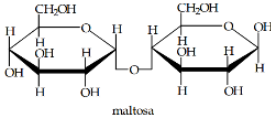
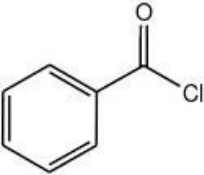
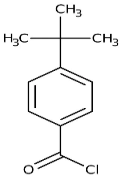
Review jurnal ini ditulis dengan menggunakan teknik studi pustaka yang telah dipublikasikan sebelumnya. Literatur yang digunakan adalah artikel dan jurnal penelitian. Pencarian jurnal dan artikel dilakukan pada beberapa situs seperti *google scholar* dan Pubmed dengan kata kunci aktivitas, antibakteri, amoksisilin didapatkan total 7 jurnal. Kriteria inklusi yang digunakan adalah modifikasi amoksisilin sebagai antibakteri, dan uji aktivitasnya secara *in-vitro*. Metode yang digunakan untuk menguji aktivitas antimikroba dari dendrimer dan antibiotik yang dilakukan oleh (Wrońska *et al.*, 2015) yaitu mikrodilusi kaldu. Metode difusi cakram kertas Kirby Bauer digunakan untuk menguji sensitivitas antibakteri ligan dan kompleks logam terhadap empat bakteri patogen yaitu *E.coli*, *B.subtilis*, *S.aureus* dan *K.pneumonia* (Kumar Chaudhary, 2014). Metode LigandFit digunakan untuk mengevaluasi skor dock dari hasil sintesis ampicilin dan amoksisilin dengan PBP1A dari *Pseudomonas aureginosa* (Jayant dkk, 2012). Metode difusi cawan-piring agar digunakan untuk menguji aktivitas antibakteri amoksisilin terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Tomi *et al.*, 2012).

AKTIVITAS AMOKSISILIN SEBAGAI ANTIBAKTERI

Amoksisilin merupakan antibiotik yang memiliki bentuk butir, berwarna putih dan sedikit pahit. Amoksisilin juga memiliki titik leleh 194°C dan pH 7,6. Pengujian karakterisasi nilai R_f yang dilakukan memiliki nilai sebesar 0,86 dan 0,87. Pengujian aktivitas bakteri yang diuji menggunakan metode difusi cakram dengan menggunakan konsentrasi amoksisilin 100 ppm tidak dapat menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* (Siddiq, Rashati and Nurmalsari, 2019). Hasil studi pustaka dari beberapa jurnal menunjukkan bahwa modifikasi struktur pada amoksisilin menghasilkan perubahan aktivitasnya sebagai antibakteri dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Pengaruh modifikasi struktur terhadap aktivitas antibakteri amoksisilin

Modifikasi	Penambahan Gugus atau Rantai	Aktivitas	Keuntungan dan Kerugian	Reference
Basa Schiff	Benzaldehida 	Efektivitas tinggi terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> .	Beberapa turunan yang dihasilkan memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan dengan obat induknya	(Tomi <i>et al.</i> , 2012)
Turunan N-asil	Anhidrat 	Adanya afinitas pengikatan dengan PBP1A dari <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Senyawa memiliki sifat antibiotik yang lebih baik dibandingkan dengan obat standar yang digunakan	(Shelke, Meshram and Dongre, 2012)
N-3-klorobenzoila moksisilin	3-klorobenzoil klorida	Aktivitas antibakteri yang lebih baik	Terjadinya peningkatan tetapan sifat	(T.D Kusumowati, Siswandono,

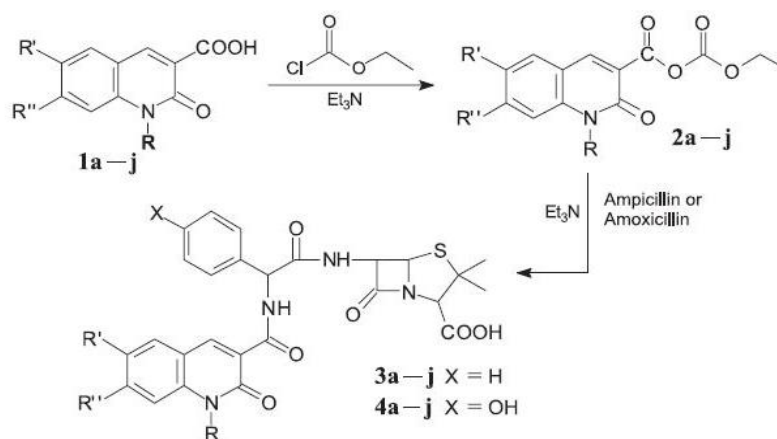
		dibandingkan N-klorobenzoilam oksisilin.	lipofilik, elektronik dan sterik senyawa turunan N-benzoilamoksisilin	Marcellino Rudyanto, 2006)
PPI dendrimers atau Glycodendrimers	maltosa 	Meningkatkan efek antibakteri.	Meningkatkan efek antimikroba amoksisilin untuk mikroorganisme yang diuji	(Wrońska et al., 2015)
kompleks logam (II) basa Schiff	logam Ni(II), Cu(II) & Zn(II)	kompleks logam lebih aktif daripada ligan terhadap semua bakteri	Meningkatkan aktivitas yang lebih kuat terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>	(Kumar Chaudhary, 2014)
Klorobenzoil amoksisilin	benzoil klorida 	Senyawa turunan N-benzoil-Amoksisilin (N-2-klorobenzoilam oksisilin, N-3-klorobenzoilam oksisilin, dan N-4-klorobenzoilam oksisilin), mempunyai aktivitas antibakteri terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lebih besar dibanding amoksisilin.	Menyebabkan senyawa menjadi lebih asam dibanding amoksisilin sehingga kemampuan ionisasi gugus NH ₂ semakin kecil menyebabkan senyawa lebih stabil dan absorpsi meningkat	(Trosharyanti et al., 2011)
Derivate Amoksisilin	4-t-butilbenzoil klorida 	Tidak membentuk zona hambat terhadap <i>Salmonella typhi</i>	Senyawa turunan memiliki titik didih yang lebih tinggi, nilai pH yang lebih tinggi dan kemampuan daya hantar menurun	(Siddiq, Rashati and Nurmalasari, 2019)

Pada studi yang dilakukan oleh [\(T.D Kusumowati, Siswandono, Marcellino Rudyanto, 2006\)](#) untuk mengetahui aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri yang sulit dibasmi karena membran luar sel mempunyai permeabilitas rendah terhadap obat, dan terdapat sistem yang dapat memompa obat untuk keluar apabila obat telah masuk sel. Amoksisilin tidak efektif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, sehingga digunakan bakteri tersebut untuk melihat apakah senyawa turunannya memiliki aktivitas antibiotik pada bakteri tersebut. Uji aktivitas antibakteri terhadap

bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 dilakukan dengan metode dilusi. Pada percobaan ini, diperoleh nilai KHM senyawa amoksisilin sebesar 600 g/ml; KHM senyawa N-3-klorobenzoil-amoksisilin sebesar 300 g/ml; dan KHM senyawa N-2-klorobenzoil-amoksisilin sebesar 360 g/ml. Hasil tersebut menunjukkan perbedaan dari setiap senyawa tergantung pada posisi orto,meta, dan para senyawa turunan N-benzoilamoksisilin. Posisi gugus klorida pada orto, meta, dan para sangat berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri yang dihasilkan. Senyawa yang telah dimodifikasi memiliki aktivitas yang lebih besar dibandingkan dengan amoksisilin atau senyawa aslinya. Hal ini dikarenakan senyawa hasil modifikasi memiliki sifat yang lebih asam sehingga senyawa lebih stabil dalam bentuk molekul. Hal tersebut menyebabkan absorpsi senyawa ke dalam sel lebih baik sehingga senyawa N-benzoil-amoksisilin memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan N-klorobenzoil-amoksisilin.

N-3-kloro-benzoilamoksisilin, suatu senyawa turunan amoksisilin, dihasilkan melalui reaksi antara senyawa amoksisilin dengan 3-klorobenzoil klorida. Pemasukan gugus 3-klorobenzoil pada molekul amoksisilin terjadi melalui reaksi substitusi nukleofilik karena adanya gugus amina primer rantai samping amoksisilin berperan sebagai nukleofil, yang menyerang atom C karbonil benzoil dan turunannya. Aktivitas senyawa N-3-klorobenzoilamoksisilin lebih besar dibanding amoksisilin (T.D Kusumowati, Siswandono, Marcellino Rudyanto, 2006).

Pada studi aktivitas antibakteri secara *in-vitro* terhadap dua organisme gram positif yaitu *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus* dengan empat bakteri gram negatif yaitu *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* dan *Salmonella typhimurium* menggunakan sintesis dari 2-oxo-quinoline-3-carboxamide dari amoksisilin dan ampisilin menunjukkan bahwa memiliki afinitas pengikatan dengan PBP1A dari *Pseudomonas aeruginosa* (Shelke, Meshram and Dongre, 2012). Proses sintesis dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Proses sintesis dari 2-oxo-quinoline-3-carboxamide dari ampisilin dan amoksisilin (Shelke, Meshram and Dongre, 2012)

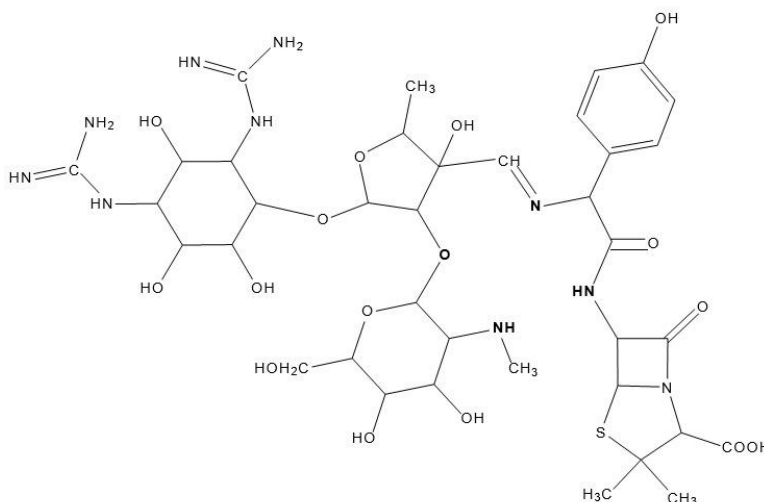
PBP adalah enzim sintesis bio peptidoglikan yang memicu terjadinya transpeptidase dalam C-erminal yang akan mengikat Beta-laktam di epigastrium atau sekitar linea mediana (Sulistiawati, Arinton and Pramono, 2017). Penentuan afinitas pengikatan ligan dihitung menggunakan energi interaksi berbasis bentuk ligan dengan protein. Nilai skor yang lebih besar menunjukkan afinitas pengikatan ligan yang lebih baik (Shelke, Meshram and Dongre, 2012).

Pada pengujian aktivitas antibakteri secara *in-vitro* terhadap dua organisme Gram positif yaitu *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus*, serta dengan empat organisme Gram negatif yaitu *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* dan *Salmonella typhimurium* menggunakan hasil sintesis dari 2-oxo-quinoline-3-carboxamide dari amoksisilin dan

ampisilin menunjukkan bahwa memiliki afinitas pengikatan dengan PBP1A dari *Pseudomonas aeruginosa* (Shelke, Meshram and Dongre, 2012).

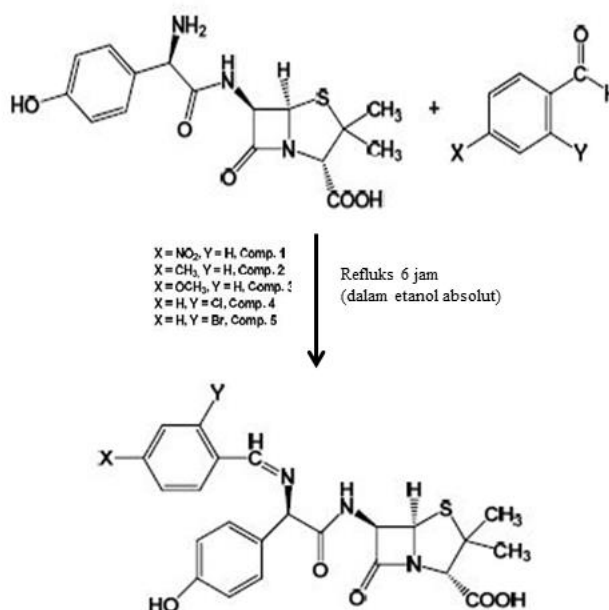
PBP adalah enzim sintesis bio peptidoglikan yang memicu terjadinya transpeptidase dalam C-terminal yang akan mengikat Beta-laktam di epigastrium atau sekitar linea mediana (Sulistiawati, Arinton and Pramono, 2017) Penentuan afinitas pengikatan ligan dihitung menggunakan energi interaksi berbasis bentuk ligan dengan protein. Nilai skor yang lebih besar menunjukkan afinitas pengikatan ligan yang lebih baik (Shelke, Meshram and Dongre, 2012).

Kompleks logam basa Schiff yang disintesis dari amoksisilin yang dilakukan uji antibakteri secara *in-vitro* menggunakan metode difusi cakram menunjukkan bahwa baik ligan bebas dan kompleks logam mempunyai aktivitas antibakteri sedang hingga sangat baik. Peningkatan aktivitas kompleks logam dapat dipertimbangkan karena khelasi ion logam dengan basa Schiff terjadi peningkatan lipofilisitas karena delokalisasi elektron pi pada seluruh cincin khelat. Peningkatan lipofilisitas ini meningkatkan penetrasi kompleks ke dalam lipid membran dan memblokir situs pengikatan logam dalam enzim mikroorganisme. Kompleks ini juga mengganggu proses respirasi sel sehingga dapat memblokir sintesis protein yang membatasi pertumbuhan dari organisme. Dapat disimpulkan bahwa kompleks logam Ni(II), Cu(II) dan Zn(II) lebih aktif daripada ligan terhadap semua bakteri (Kumar Chaudhary, 2014). Struktur ligan basa Schiff dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur dengan ligan basa Schiff (Kumar Chaudhary, 2014)

Studi selanjutnya menggunakan metode difusi cawan untuk menguji aktivitas senyawa basa Schiff hasil sintesis dari amoksisilin terhadap *Streptococcus faecalis* menunjukkan aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan dengan amoksisilin sebelum dimodifikasi (Tomi *et al.*, 2012). Aktivitas tersebut meningkat sesuai dengan konsentrasi senyawa tersebut. Senyawa tersebut dalam melawan *Streptococcus faecalis* mempunyai aktivitas biologis yang lebih tinggi dibandingkan dengan amoksisilin murni. Setelah dilakukan studi perbandingan aktivitas biologis dari dua jenis Gram positif (*Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus faecalis*) terhadap senyawa hasil sintesis tersebut, ditemukan bahwa senyawa tersebut memiliki efektivitas tinggi dan adanya potensi untuk melawan bakteri *Staphylococcus aureus*. Hasil aktivitas terhadap *Escherichia coli* menunjukkan bahwa dalam semua konsentrasi memiliki aktivitas yang baik dalam menghambat bakteri tersebut. Proses sintesis senyawa basa Schiff dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Proses sintesis untuk senyawa basa Schiff (Tomi *et al.*, 2012)

Basa Schiff disiapkan dengan cara larutan benzaldehida yang tersubstitusi (1,1 mmol) dalam etanol 10 ml dan amoksisilin trihidrat (0,419 g, 1,0 mmol) dicampurkan kemudian diaduk dan direfluks selama 6 jam pada suhu mendidih. Larutan yang dihasilkan berwarna merah kecokelatan dituangkan dalam air dingin 100 ml. Kemudian padatan disaring dan dicuci beberapa kali lalu dikeringkan di udara selama 2 jam.

Bakteri gram negatif ialah bakteri yang paling sering menjadi resisten terhadap antibiotik beta-laktam dengan memproduksi beta-laktamase. Aktivitas antimikroba dari senyawa yang diuji diukur pada dua yang umum digunakan Patogen gram negatif: *Escherichia coli* ATCC 25922 dan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442. Infeksi yang disebabkan oleh strain Gram-negatif ini memiliki ciri khas dari bakteri tersebut yang menyebabkan sulit nya suatu infeksi untuk diobati (Wrońska *et al.*, 2015).

Pada penelitian yang dilakukan (Wrońska *et al.*, 2015) menunjukkan hasil bahwa penambahan dendrimer meningkatkan efek antimikroba amoksisilin untuk mikroorganisme yang diuji. Pemberian bersama PPI dan amoksisilin sangat mengurangi pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa*. Penambahan PPI yang tidak dimodifikasi dendrimer dan amoksisilin membatasi pertumbuhan bakteri sebesar 75% pada dosis dendrimer dan antibiotik terendah, sedangkan untuk dendrimer atau antibiotik yang digunakan sendiri, pertumbuhan hanya dihambat oleh 5% atau 3%. Penambahan dendrimer PPI yang tidak dimodifikasi (1 M) meningkatkan aktivitas antibakteri antibiotik beta-laktam pada konsentrasi terendah sebesar 50%. Hasil serupa diperoleh dengan dendrimer termodifikasi maltosa (PPI 100%malG3 + AMX). Pada konsentrasi antibiotik 0,75 g/mL dan dendrimer 10 M, pertumbuhan bakteri terhambat sebesar 70%, sedangkan untuk antibiotik yang digunakan sendiri, pertumbuhannya dibatasi sebesar 47%. Permeabilitas tertinggi tercatat untuk dendrimer PPI dan AMX (Wrońska *et al.*, 2015).

Perbedaan kerentanan bakteri Gram-negatif terhadap dendrimer PPI yang diuji dapat dikaitkan dengan berbagai muatan permukaan dan massa makromolekul. Dendrimer PPI menembus melalui dinding sel lebih mudah daripada glikodendrimer. Menurut Chen dkk dalam jurnal penelitian Natalia dkk menunjukkan bahwa membran bakteri memiliki permeabilitas lebih rendah dari analog dendrimer yang lebih besar (Wrońska *et al.*, 2015).

Menghancurkan membran sel mikroorganisme secara langsung, atau mengganggu pengikatan multivalen interaksi antara mikroorganisme dan sel inang, adalah mekanisme utama aksi antimikroba oleh dendrimer. Dendrimer kationik bekerja melalui gaya tarik elektrostatis awal ke muatan negatif bakteri diikuti oleh membran dan gangguan peptidoglikan. Amoksisilin

menghambat sel bakteri sintesis dinding sehingga memudahkan kontak dendrimer dengan membran sel. Efek ini juga diamati dengan glikodendrimer, yang tidak menunjukkan aktivitas seperti itu bahkan ketika dikombinasikan dengan antibiotik fluorokuinolon. Namun, antibiotik tersebut memiliki mekanisme aksi yang berbeda, menghambat dua enzim diperlukan untuk multiplikasi bakteri (Wrońska *et al.*, 2015).

Aktivitas antimikroba dari dendrimer dan antibiotik diperiksa menggunakan metode mikrodilusi kaldu, sesuai dengan standar yang ditetapkan oleh Komite Nasional untuk Klinis Standar Laboratorium. Analisis melibatkan inkubasi *P. aeruginosa* dan *E. coli* dengan pengenceran serial senyawa pada pelat mikrotiter dan sel pengukur densitas secara spektrometri pada 620 nm (Wrońska *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil review dari beberapa jurnal dapat disimpulkan bahwa Amoksisilin terbukti efektif aktivitasnya sebagai antibakteri, baik yang berasal dari Amoksisilin murni ataupun hasil sintesisnya. Amoksisilin dapat bekerja dengan baik untuk melawan bakteri seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus*. Metode difusi cakram menjadi metode yang paling banyak digunakan dalam pengujian pada Amoksisilin. Hal itu dikarenakan metode tersebut praktis dan memerlukan biaya yang relative murah.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhavan, B.J., Khanna, N.R. and Vijhani, P. (2021) 'Amoxicillin', in. Statpearls [Internet] Treasure Island: StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/>.
- Kumar Chaudhary, N. (2014) 'In Vitro Antimicrobial Screening of Metal Complexes of Schiff Base derived from Streptomycin and Amoxicillin: Synthesis, Characterization and Molecular Modelling', *American Journal of Applied Chemistry*, 2(1), p. 19. doi:10.11648/j.ajac.20140201.15.
- Nguyen, N.H. (2018) *Penting 18000 Kata Medical Dictionary di Indonesia*. Indonesia: Nam H Nguyen.
- Shelke, J., Meshram, G. and Dongre, P. (2012) 'Synthesis of 2-oxoquinoline-3-carboxamide of ampicillin and amoxicillin as inhibitors of penicillin binding protein 1A of *Pseudomonas aeruginosa*', *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 69(4), pp. 623–628.
- Siddiq, H.B.H.F., Rashati, D. and Nurmalasari, D.R. (2019) 'Sintesis Senyawa Turunan Amoksilin Dan Uji Aktivitas Antibakterinya Terhadap Bakteri *Salmonella typhi*', *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(2), pp. 90–97. doi:10.24123/mppi.v2i2.1319.
- Siswandono (2016) *Kimia Medisinal 2*. Kedua. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sulistiyawati, I., Arinton, I.G. and Pramono, H. (2017) 'Deteksi Resistensi Amoxicillin *Helicobacter pylori* pada Pasien Dispepsia', *Biosfera*, 33(3), p. 102. doi:10.20884/1.mib.2016.33.3.308.
- T.D Kusumowati, Siswandono, Marcellino Rudyanto, I. (2006) 'Sintesis N-3-Chlorobenzoylamoxicillin dan Uji Aktivitas Antibakterinya Terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27'.
- Tomi, I.H.. *et al.* (2012) 'European Journal of Chemistry', *European journal of chemistry*, 3(4), pp. 455–460. doi:10.5155/eurjchem.3.3.359.
- Trosharyanti, I. *et al.* (2011) 'HUBUNGAN STRUKTUR TURUNAN N-KLOBENZOLAMOKSISILIN DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa* ...', *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(3), pp. 142–149.
- Wrońska, N. *et al.* (2015) 'Poly(propylene imine) dendrimers and amoxicillin as dual-action antibacterial agents', *Molecules*, 20(10), pp. 19330–19342. doi:10.3390/molecules201019330.