

Aktivitas Antibakteri Ekstrak Tanaman Obat Terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Antibacterial Activity of Medicinal Plants Extract against *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Desak Made Dwi Widyastri^{a,1}, Erna Cahyaningsih^{b,2*}, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani^{c,3}

^{a,b,c} Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jalan Kamboja Nomor 11A, Denpasar 80233, Indonesia

¹desakdwi9@gmail.com; ²ernafar08@gmail.com*; ³kusumawardani210488@gmail.com

* Corresponding author

Abstrak

Meningkatnya kemunculan infeksi *multidrug-resistant* yang disebabkan oleh mikroorganisme telah menjadi beban yang signifikan secara global. Mereka telah menghasilkan tingkat kematian, kecacatan dan penyakit yang tinggi di seluruh dunia terutama di negara berkembang. Laporan dari Centre for Disease Control and Prevention (CDC) memperkirakan bahwa lebih dari 2 juta penyakit dan 23.000 kematian per tahun disebabkan oleh patogen resisten antibiotik di Amerika Serikat, salah satunya yaitu *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Tanaman obat telah diakui memiliki efek samping yang minimal dan juga dapat menekan pertumbuhan patogen dengan mekanisme yang berbeda dari antibiotik sintetik yang digunakan saat ini. Tujuan penulisan artikel review ini untuk mempelajari aktivitas antibakteri ekstrak tanaman obat terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel review ini yaitu studi literatur melalui beberapa basis data yang kemudian diskriminasi dengan beberapa kriteria. Hasil review mengatakan bahwa vankomisin sebelumnya merupakan obat yang digunakan secara luas untuk pengobatan infeksi MRSA. Hal ini tidak lagi terjadi dengan munculnya strain *S. aureus* dengan sensitivitas vankomisin yang berkurang sehingga membatasi pilihan pengobatan konvensional untuk infeksi MRSA. Saat ini, banyak peneliti telah melaporkan aktivitas antibakteri dari banyak ekstrak tanaman pada MRSA. Konsentrasi hambat minimum (MIC) dan konsentrasi bakterisida minimum (MBC) digunakan untuk menilai aktivitas antibakteri ekstrak dari tanaman obat. Berdasarkan hasil dapat disimpulkan bahwa tanaman obat dapat digunakan sebagai kandidat alternatif untuk pengembangan obat yang dapat menghentikan atau mengendalikan infeksi dari MRSA.

Kata Kunci: ekstrak tanaman obat, konsentrasi bakterisida minimum (MBC), konsentrasi hambat minimum (MIC), *methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA)

Abstract

The increasing emergence of *multidrug-resistant* infections caused by microorganisms has become a significant burden globally. Despite the efforts of pharmaceuticals in producing relatively new antimicrobial drugs, they have resulted in a high rate of mortality, disability and diseases across the world especially in developing countries. A report from the Center for Disease Control and Prevention (CDC) estimates that more than 2 million diseases and 23,000 deaths per year are caused by antibiotic-resistant pathogens in the United States, one of which is *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Medicinal plants have been recognized to have minimal side effects and can also suppress the growth of pathogens by a different mechanism from the synthetic antibiotic that used this time. The aim of writing this review article is to study the antibacterial activity of medicinal plant extracts against *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). The results of the review said that vancomycin was previously a drug that was widely used for the treatment of MRSA infections. This is no longer the case with the emergence of *S. aureus* strains with reduced vancomycin sensitivity limiting conventional treatment options for MRSA infections. Currently, many researchers have reported the antibacterial activity of many plant extracts on MRSA. *Minimum inhibitory concentration* (MIC) and *minimum bactericidal concentration* (MBC) were used to assess the antibacterial activity of extracts from medicinal plants. Medicinal plants can be used as alternative candidates for the development of drugs that can stop or control infection from MRSA.

Keywords: medicinal plant extracts, *methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA), *minimum bactericidal concentration* (MBC), *minimum inhibitory concentration* (MIC)

² email korespondensi: ernafar08@gmail.com

PENDAHULUAN

Multidrug-resistant bacteria (MDRB) adalah mikroorganisme yang resisten terhadap satu atau lebih agen antimikroba. Mereka biasanya resisten terhadap semua kecuali satu atau dua agen antimikroba yang tersedia secara komersial. Definisi ini mencakup mikroba yang telah memperoleh resistensi terhadap setidaknya satu agen dalam tiga atau lebih kategori antimikroba. Beragam bakteri resistan terhadap berbagai obat, *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap *methicillin* adalah bakteri resisten yang dikenal secara global karena spektrum antibiotik yang terbatas untuk pengobatan yang efektif [1,2].

MRSA telah menjadi patogen nosokomial utama untuk pasien di rumah sakit dan panti jompo selama sepuluh tahun terakhir [2–5]. Selain itu, infeksi MRSA yang didapat dari komunitas (CA-MRSA) sedang meningkat, penularan MRSA dari masyarakat di luar lingkungan rumah sakit sedang memerlukan lebih banyak perhatian [6–8]. Bukti menunjukkan bahwa kontak dengan permukaan lingkungan yang terkontaminasi merupakan faktor transmisi yang signifikan [9–13].

Meskipun, banyak obat antibakteri baru telah diproduksi, bakteri yang menunjukkan resistensi telah meningkat dan menjadi perhatian global karena kehabisan pilihan terapi [2,3]. Tantangan resistensi antimikroba dihadapi baik dalam perawatan kesehatan dan pengaturan masyarakat, memerlukan pendekatan yang luas dengan banyak mitra di seluruh rangkaian perawatan. Misalnya, 18–33% pasien yang terkolonisasi MRSA kemudian mengalami infeksi MRSA. Strain *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) yang resisten methicillin yang didapat masyarakat juga merupakan peningkatan proporsi infeksi MRSA yang terjadi di rumah sakit. Centre for Disease Control and Prevention (CDC) memperkirakan bahwa lebih dari 2 juta penyakit dan 23.000 kematian per tahun disebabkan oleh resistensi antibiotik di Amerika Serikat [14].

Di sebagian besar rumah sakit, pengobatan antibiotik tidak disederhanakan sesuai dengan data kultur mikrobiologi. Akibatnya, strain MRSA menjadi resisten tidak hanya terhadap golongan β -

laktam tetapi juga terhadap beberapa agen antimikroba, seperti makrolida, aminoglikosida, dan fluorokuinolon [15]. Dari sudut pandang ini, tidak dapat dihindari untuk mengembangkan antibiotik baru dengan efek samping yang rendah dan tidak ada kejadian resistensi obat tertentu.

Sejak dahulu, tanaman sudah sering digunakan untuk memenuhi kebutuhan manusia terutama dalam pengobatan. Tanaman terestrial merupakan salah satu sumber konstituen bioaktif yang produktif. Tanaman mensintesis berbagai macam metabolit untuk melindungi mereka dan untuk mempertahankan homeostasis di lingkungan mereka. Penelitian tentang senyawa antibiotik alami dari tanaman terestrial telah dipelajari selama lebih dari satu abad [16]. Sampai saat ini, lebih dari 200.000 produk alami telah dicatat dari beragam spesies tanaman [17].

Telah diakui bahwa metabolit sekunder dari tanaman obat memiliki efek samping yang minimal dan juga dapat menekan pertumbuhan patogen dengan mekanisme yang berbeda dari antibiotik sintetis yang digunakan saat ini. Seringkali metabolit sekunder ini berbeda di antara spesies tanaman sehubungan dengan kuantitas, keanekaragaman dan aktivitas biologisnya. Kelimpahan dan keragaman metabolit sekunder bernilai tinggi pada tanaman menjadikannya sumber agen antibakteri yang luar biasa untuk industri farmasi. Sekitar 25-28% obat modern diformulasikan dari berbagai metabolit sekunder tumbuhan tingkat tinggi [15]. Laporan terbaru yang diterbitkan berpendapat bahwa tanaman obat dengan aktivitas anti-MRSA dapat dipertimbangkan untuk pengobatan infeksi MRSA [5,9]. Oleh karena itu, penyaringan tanaman obat dapat memfasilitasi penemuan produk alami baru dan efektif yang cocok untuk sektor biofarmasi.

Untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak tanaman obat terhadap MRSA, maka dalam artikel review ini akan dibahas mengenai beberapa tanaman yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap MRSA.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan untuk menyusun artikel review ini adalah studi literatur. Studi literatur ini menggunakan sumber data sekunder yang berupa hasil penelitian yang telah dipublikasikan dalam jurnal nasional dan jurnal internasional. Studi literatur ini dimulai dengan menggunakan kata kunci *Methicillin resistant Staphylococcus aureus treatment*, *Methicillin resistant Staphylococcus aureus treatment of some extract medicinal plants*, dan *Mechanism of phytochemical compounds as antibacterial*. Basis data yang digunakan adalah 1) *ScienceDirect*, 2) *PubMed* dan 3) *Google Scholar*. Jurnal atau artikel tersebut direduksi dengan menggunakan kriteria tertentu. Kriteria pertama adalah relevansi, kriteria kedua adalah kelengkapan artikel. Manuskrip dipandang utuh, jika memuat judul yang merefleksikan informasi utama artikel, sitasi artikel yang relevan dengan detail informasi setiap komponen informasi dalam artikel, identitas artikel yang disitasi (nama pengarang, tahun terbit, penerbit) serta terdapat isi artikel yang lengkap hingga daftar pustaka. Jurnal atau artikel yang digunakan untuk menyusun artikel review yaitu sebanyak 11 artikel.

Data berupa literatur-literatur yang diperoleh dianalisis dengan teknik deskriptif kualitatif secara deduktif. Literatur yang sesuai kriteria diambil dan dijabarkan kemudian di review lebih lanjut untuk menarik kesimpulan dengan cara mengkomparasikan sumber pustaka yang berkaitan dengan fokus penelitian yang berangkat dari faktor-faktor yang bersifat umum untuk ditarik kesimpulan yang bersifat khusus.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mekanisme munculnya resistensi MRSA

Staphylococcus aureus adalah bakteri kokoid gram positif. Sel-selnya tersusun dalam tampilan seperti anggur yang tidak teratur dan biasanya ditemukan sebagai flora normal pada manusia dan hewan. Bakteri tersebut ada di mana-mana dalam populasi manusia dan 30-40% orang dewasa adalah pembawa tanpa gejala. *S. aureus*

juga merupakan patogen utama manusia dan dapat menyebabkan berbagai infeksi mulai dari infeksi kulit ringan dan keracunan makanan, hingga infeksi yang mengancam jiwa [10–13,18]. Resistensi terhadap *methicillin* oleh *S. aureus* awalnya diamati pada tahun 1961 tak lama setelah antibakteri agen diperkenalkan secara klinis, kemudian terjadi epidemi global *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) baik dalam perawatan kesehatan dan pengaturan masyarakat [19–21].

Asal usul MRSA adalah sebagai hasil dari gen *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCCmec) yang diperoleh oleh *S. aureus* yang rentan *methicillin* (MSSA). SCCmec menyimpan gen *mecA* yang mengkode protein pengikat penisilin (PBP2a) yang memberikan resistensi terhadap semua antibiotik β -laktam [7,22]. SCCmec juga mengandung kompleks gen rekombinase kromosom kaset (*ccr*). Gen *ccr* (terdiri dari *ccrC* atau sepasang *ccrA* dan *ccrB*) mengkode rekombinasi yang memediasi integrasi dan eksisi SCCmec ke dalam kromosom. Gen *ccr* dan gen sekitarnya membentuk kompleks gen *ccr*. Selain kompleks gen *ccr* dan *mec*, SCCmec mengandung beberapa gen lain dan berbagai elemen genetik bergerak lainnya seperti: urutan penyisipan, transposon dan plasmid [23,24].

Sebelas jenis SCCmec (I–XI) dan lima alotipe kompleks gen *ccr* (*ccrAB1*, *ccrAB2*, *ccrAB3*, *ccrAB4* dan *ccrC*) telah dilaporkan. Umumnya, SCCmec tipe I, II, III, VI dan VIII disebut MRSA yang didapat di rumah sakit atau (HA-MRSA). Tipe IV, V dan VII disebut MRSA yang didapat dari komunitas (CA-MRSA) sedangkan tipe IX, X dan XI sebagai MRSA terkait ternak (LA-MRSA) [24,25]. Ekspresi resistensi *methicillin* pada *S. aureus* umumnya di bawah kendali regulasi oleh gen *mecI* atau *blaI*. Represor *mecI* dan *blaI* dikendalikan oleh transduser *mecRI* dan *blaRI* [21].

Prevalensi MRSA dengan sensitivitas yang berkurang terhadap beberapa antibiotik

MRSA tetap menjadi perhatian kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia dan tantangan terapeutik karena obat antibakteri yang efektif

untuk pengobatan sangat sedikit dan mahal. Epidemiologi yang berubah dari infeksi MRSA, berbagai resistensi terhadap antibiotik yang umum digunakan dan keterlibatan di rumah sakit dan infeksi masyarakat mempengaruhi penggunaan dan hasil klinis dari agen antiinfeksi yang tersedia saat ini [26].

Prevalensi MRSA yang tinggi dengan angka lebih dari 50% telah dilaporkan di rumah sakit di seluruh dunia termasuk di Asia, Malta, Amerika Utara dan Selatan [22,27]. Variasi angka prevalensi MRSA disebabkan oleh faktor epidemiologi yang berbeda seperti geografis dan kemampuan sistem kesehatan dalam menjalankan program pengendalian infeksi [28].

Tindakan terapeutik

Saat ini, ada beberapa antibiotik yang umum digunakan untuk melawan MRSA, yaitu: vankomisin, daptomycin, linezolid, sulfamethoxazole dan trimethoprim (TMP-SMZ), quinupristin-dalfopristin, clindamycin dan tigecycline. Antibiotik ini secara bertahap kehilangan efisiensinya karena strain MRSA mengembangkan resistensi terhadap mereka [5,21]. Menurut Sun [29], kombinasi Ciprofloxacin dan G-Rh2 menunjukkan tingkat sinergi yang tinggi terhadap MRSA, sehingga secara signifikan meningkatkan aktivitas dan efisiensi antibakteri in vitro mereka. Selain itu, kinerja antibakteri dari komposit mikrosfer/hidrogel dengan profil pelepasan berurutan lebih unggul daripada formulasi lain pada model tikus dari infeksi kulit MRSA, yang menunjukkan potensi besar untuk mengobati infeksi kulit yang resistan terhadap antibiotik.

Alternatif terapi yang tersedia untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh MRSA masih sangat kurang. Oleh karena itu, ada urgensi pengembangan obat baru yang efektif dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh MRSA. Prospek tanaman obat sebagai pilihan terapi untuk MRSA sangat tinggi, produk alami termasuk tanaman obat telah memberikan kontribusi besar bagi kesehatan manusia, kesejahteraan dan pengembangan obat baru. Tanaman obat sudah

sering digunakan dalam pengembangan obat baru dari bahan alami (terutama di negara-negara barat) atau fitomedisin yang dimurnikan untuk digunakan dalam pengobatan penyakit [30]. Tanaman obat dapat menjadi sumber terapi yang berharga di banyak negara berkembang, 80% pasien menggunakan obat-obatan buatan sendiri untuk mengobati penyakit menular. Meskipun banyak terdapat ketersediaan obat modern di masyarakat, penggunaan tanaman obat tetap tinggi karena kemanjuran, popularitas dan biayanya rendah. Tanaman merupakan sumber bahan obat yang berpotensi penting karena semua bagian tanaman digunakan dalam pengobatan tradisional [31].

Munculnya agen infeksi yang resistan terhadap banyak obat yang terkait dengan penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak tepat telah mengharuskan World Health Organization (WHO) mengembangkan antimikroba baru untuk mengatasi ancaman yang disebabkan oleh MRSA [32]. Bakteri yang paling umum digunakan dalam uji kerentanan dengan berbagai tanaman obat meliputi: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus resisten methicillin* (MRSA), *Enterococcus resisten vankomisin* (VRE), *Pseudomonas aeruginosa Helicobacter pylori*, dll [30].

Untuk menilai aktivitas antibakteri pada suatu tanaman dapat dilihat pada nilai konsentrasi hambat minimum (MIC) dan konsentrasi bakterisida minimum (MBC) yang diperoleh pada sampel tanaman. MIC merupakan konsentrasi terendah antimikroba yang masih dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme berdasarkan kekeruhan (ada pertumbuhan bakteri) dan kejernihan (tidak ada pertumbuhan bakteri), yang terlihat setelah diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Nilai MIC ditentukan dengan mengamati kadar terkecil yang masih jernih yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan bakteri. MBC merupakan konsentrasi terendah antimikroba yang mampu membunuh mikroorganisme yang ditandai dengan tidak tumbuhnya bakteri pada media Blood Agar Plate (BAP) [33].

Telah dilaporkan bahwa ekstrak etanol dari tanaman obat memiliki aktivitas antimikroba yang lebih tinggi daripada ekstrak air hal ini karena adanya-jumlah polifenol yang lebih tinggi. Ekstrak etanol mendegradasi biji dan lebih mudah menembus dinding sel sehingga polifenol dilepaskan dari sel. Enzim polifenol oksidase, mendegradasi polifenol dalam ekstrak air tetapi tidak aktif dalam metanol dan etanol. Selain itu, air merupakan media yang lebih baik untuk pertumbuhan mikroorganisme daripada etanol. Meskipun metanol lebih polar dari etanol tetapi tidak sering digunakan untuk ekstraksi tanaman karena sifat sitotoksiknya [34].

Ekstrak tumbuhan obat kaya akan metabolit sekunder yang merupakan agen

pelindung alami yang merupakan hasil biosintesis tanaman karena adanya stres eksternal dan serangan patogen. Metabolit sekunder ini sangat penting untuk pertahanan dan kelangsungan hidup tanaman. Metabolit sekunder pada tanaman telah dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu: fenolat, alkaloid, steroid, terpen, saponin, dll. Metabolit sekunder pada tanaman juga menunjukkan bioaktivitas lain seperti antimutagenik, antikarsinogenik, antioksidan, antimikroba, dan sifat antiinflamasi dan karena itu bertanggung jawab atas potensi tanaman obat. Oleh karena itu, dari ulasan ini, tanaman anti-MRSA memiliki efek antibakteri pada strain MRSA dan penggunaan obat/terapi lainnya (Tabel 1) [35].

Tabel 1. Tanaman obat dengan aktivitas antibakteri pada *Methicillin Resisten Staphylococcus aureus* (MRSA)

Family/Spesies	Sumber Bagian Tanaman	Pelarut yang Digunakan dalam Ekstraksi	MIC /MBC (mg/ml)	Pustaka
Balsaminaceae				
<i>Impatiens balsamina</i>	Daun	Etanol	6.3/25	[36]
Capparidaceae				
<i>Boscia senegalensis</i> Del	Akar	Metanol	5.0/6.0	[37]
Fabaceae				
<i>Senna alata</i>	Daun	Etanol	0.5/ND	[38]
Lamiaceae				
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Daun	Etanol	1.4/ 5.6	[15]
Meliantaceae				
<i>Melianthus major</i> L.	Daun	Etanol	0.78/3.12	[39]
Moringaceae				
<i>Moringa oleifera</i> Lam	Daun	Etanol	4.0/5.0	[37]
<i>Moringa stenopetala</i>	Daun	Etanol	0.175/ 0.7	[15]
Myrtaceae				
<i>Psidium guajava</i> L.	Daun	Etanol	0.2–1.6/6.3	[36]
Punicaceae				
<i>Punica granatum</i> L.	Kulit buah	Etanol	0.2–0.4/1.6 – 3.2	[36]
Zingiberaceae				
<i>Curcuma xanthorrhiza</i>	Rimpang	Etanol	0.5/ND	[38]
<i>Kaempferia pandurata</i> Roxb	Rimpang	Etanol	0.3/ND	[38]

Sifat terapeutik tanaman obat dapat diperoleh dari kandungan metabolit sekunder pada tanaman yang nantinya dapat digunakan untuk pengembangan obat baru [40]. Aktivitas antibakteri (anti-MRSA) dari tanaman ini dikaitkan dengan kandungan metabolit sekunder pada tanaman tersebut. Beberapa senyawa tersebut memiliki mekanisme sebagai antibakteri yang berbeda, dimana senyawa alkaloid sebagai

antibakteri memiliki mekanisme menghambat enzim topoisomerase bakteri dan menghambat replikasi DNA. Penghambatan replikasi DNA akan menyebabkan DNA tidak dapat membelah dan menghambat pertumbuhan bakteri [40].

Mekanisme kerja flavonoid sebagai senyawa antibakteri dibagi menjadi 3 yaitu menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sel dan menghambat

metabolisme energi. Tanin sebagai antibakteri mempunyai mekanisme mempreparasi protein, menghambat enzim transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk [36–38].

Sedangkan saponin sebagai antibakteri memiliki mekanisme menurunkan tegangan permukaan dinding sel bakteri dan merusak permeabilitas membran. Saponin berdifusi melalui membrane luar dan dinding sel yang rentan lalu mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu kestabilan membran sel. Hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel dan menyebabkan kematian sel [40].

Meskipun, tanaman anti-MRSA ini kemungkinan merupakan kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan obat untuk infeksi MRSA, telah dilaporkan bahwa sebagian besar tanaman mengandung zat yang berpotensi beracun, mutagenik, dan/atau karsinogenik. Oleh karena itu, sangat direkomendasikan untuk dilakukan skrining antimikroba, farmakologis, dan toksikologi pada tanaman obat untuk memastikan keamanan dan kemanjuran klinis dari tanaman obat tersebut pada manusia.

SIMPULAN

S. aureus adalah mikroorganisme umum yang tersebar luas pada populasi manusia dengan banyak pembawa asimtomatik. Strain dari *S. aureus* seperti MRSA dapat menyebabkan infeksi dan merupakan penyakit yang sulit diobati karena resisten terhadap antibiotik empiris yang biasanya diresepkan untuk pengobatan. Banyak penelitian telah melaporkan bahwa beberapa tanaman obat di berbagai negara memiliki aktivitas anti-MRSA karena kandungan metabolit sekundernya. Tanaman-tanaman ini dapat digunakan sebagai kandidat alternatif untuk pengembangan obat untuk menghentikan atau mengendalikan infeksi dari MRSA.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar atas fasilitas yang diberikan sehingga artikel review ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Easton PM, Marwick CA, Williams FLR, Stringer K, Mccowan C, Davey P, et al. A survey on public knowledge and perceptions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(1):209–14.
- [2] World Health Organization. Antibiotic-resistant priority pathogens list. Oms [Internet]. 2017;(February):11. Available from: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/Antimicrobial_resistance_VP_C_27FEB2017.pdf
- [3] Adwan GM, Ali Abu-shanab Bassam, Adwan KM. *In Vitro* Activity of Certain Drugs in Combination With Plant Extracts Against. *J Med*. 2008;22–5.
- [4] Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2014;124(7):2836–40.
- [5] Kali A. Antibiotics and bioactive natural products in treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A brief review. *Pharmacogn Rev*. 2015;9(17):29–34.
- [6] Kaur DC, Chate SS. Study of antibiotic resistance pattern in methicillin resistant *staphylococcus aureus* with special reference to newer antibiotic. *J Glob Infect Dis*. 2015;7(2):78–84.
- [7] V. A, R. P, M. B. Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections among patients admitted in critical care units in a tertiary care hospital. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(6):2362.
- [8] McGuinness WA, Malachowa N DF. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* strains. *Arch Razi Inst*. 2017;90(54):107–10.
- [9] Subramani R, Narayanasamy M, Feussner

- KD. Plant-derived antimicrobials to fight against multi-drug-resistant human pathogens. *3 Biotech*. 2017;7(3):1–15.
- [10] Conly JM, Johnston BL. VISA, hetero-VISA and VRSA: The end of the vancomycin era? *Can J Infect Dis*. 2002;13(5):282–4.
- [11] Taiwo SS. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century: A public health challenge. *World J Clin Infect Dis*. 2011;1(1):11.
- [12] Samson OO, Anthony OE. Prevalence Of Multi-Drug Resistant *Staphylococcus Aureus* In Clinical Specimens Obtained From Patients Attending The University Of Benin Teaching Hospital , Benin. 2013;3(5):154–60.
- [13] Kobayashi SD, Malachowa N, Deleo FR. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* abscesses. *Am J Pathol* [Internet]. 2015;185(6):1518–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.11.030>
- [14] Trust HR and E. Preventing Unnecessary Harm From. 2017; Available from: <https://www.khconline.org/files/antibiotic-stewardship-program-change-package.pdf>
- [15] Manilal A, Sabu KR, Shewangizaw M, Aklilu A, Seid M, Merdikios B, et al. In vitro antibacterial activity of medicinal plants against biofilm-forming methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: efficacy of *Moringa stenopetala* and *Rosmarinus officinalis* extracts. *Heliyon* [Internet]. 2020;6(1):e03303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03303>
- [16] Berdi J. J. 58(1): 1–26, 2005. *J Antibiot Antibiot* [Internet]. 2005;58(1):1–26. Available from: <https://0-www-nature-com.pugwash.lib.warwick.ac.uk/articles/ja20051.pdf>
- [17] Yang L, Yang C, Li C, Zhao Q, Liu L, Fang X, et al. Recent advances in biosynthesis of bioactive compounds in traditional Chinese medicinal plants. *Sci Bull*. 2016;61(1):3–17.
- [18] Kong C, Neoh HM, Nathan S. Targeting *Staphylococcus aureus* toxins: A potential form of anti-virulence therapy. *Toxins (Basel)*. 2016;8(3):1–21.
- [19] Weinstein RA FS. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: What the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):108–15.
- [20] Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(SUPPL. 1):16–23.
- [21] Loomba P, Taneja J, Mishra B. Methicillin and vancomycin resistant *S. aureus* in hospitalized patients. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3):275.
- [22] Sit PS, Teh CSJ, Idris N, Sam IC, Syed Omar SF, Sulaiman H, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection and the molecular characteristics of MRSA bacteraemia over a two-year period in a tertiary teaching hospital in Malaysia. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–14.
- [23] Milheiriço C, Oliveira DC, De Lencastre H. Update to the multiplex PCR strategy for assignment of *mec* element types in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9):3374–7.
- [24] Uchechukwu Okwu M, Mitsan O, Oladeinde B, Palmans I, Van Dijck P. *Staphylococcal Cassette Chromosome Mec (Sccmec) Typing of Methicillin-Resistant Staphylococci Obtained From Clinical Samples in South-South, Nigeria*. *WORLD J Pharm Pharm Sci SJIF Impact Factor 6* [Internet]. 2016;5(7):91–103. Available from: www.wjpps.com
- [25] Amirkhiz MF, Rezaee MA, Hasani A, Aghazadeh M, Naghili B. SCCmec typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An eight year experience. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2015;3(4):0–4.
- [26] Rodvold KA, Mcconeghy KW. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* therapy: Past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2014;58(SUPPL. 1):20–7.
- [27] Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012;39(4):273–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.030>
- [28] Vaez H, Tabaraei A, Moradi A, Ghaemi EA. Evaluation of methicillin resistance

- Staphylococcus aureus isolated from patients in Golestan province-north of Iran. *African J Microbiol Res.* 2011;5(4):432–6.
- [29] Sun M, Zhu C, Long J, Lu C, Pan X, Wu C. PLGA microsphere-based composite hydrogel for dual delivery of ciprofloxacin and ginsenoside Rh2 to treat Staphylococcus aureus-induced skin infections. *Drug Deliv* [Internet]. 2020;27(1):632–41. Available from: <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1756985>
- [30] Mahady G. Medicinal Plants for the Prevention and Treatment of Bacterial Infections. *Curr Pharm Des.* 2005;11(19):2405–27.
- [31] Anyanwu MU, Okoye RC. Antimicrobial activity of Nigerian medicinal plants. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2017;6(2):240–59.
- [32] Abdurrezagh Elfahem YMA. Antibacterial In-Vitro Activities of Selected Medicinal Plants against Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus from Libyan Environment. *J Environ Anal Toxicol.* 2013;03(07).
- [33] Migliato KF, Mello JCP, Higa OZ, Rodas ACD, Corrêa MA, Mendes-Giannini MJS, et al. Antimicrobial and cytotoxic activity of fruit extract from *Syzygium cumini* (L.) skeels. *Lat Am J Pharm.* 2010;29(5):725–30.
- [34] Prashant Tiwari* B, Kumar, Mandeep Kaur, Gurpreet Kaur HK. Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Int Pharm Sci* [Internet]. 2015;1(1). Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Phytochemical-screening-and-Extraction%3A-A-Review-Tiwari-Kaur/979e9b8ddd64c0251740bd8ff2f65f3c9a1b3408>
- [35] Voravuthikunchai SP, Kitpipit L. Activity of medicinal plant extracts against hospital isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(6):510–2.
- [36] Aliyu AB, Musa AM, Abdullahi MS, Oyewale AO, Gwarzo US. Activity of Plant Extracts Used in Northern Nigerian Traditional Medicine Against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (Mrsa). *Niger J Pharm Sci.* 2008;7(1):189–823.
- [37] Wikaningtyas P, Sukandar EY. The antibacterial activity of selected plants towards resistant bacteria isolated from clinical specimens. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2016;6(1):16–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.08.003>
- [38] Heyman HM, Hussein AA, Meyer JJM, Lall N. Antibacterial activity of South African medicinal plants against methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Pharm Biol.* 2009;47(1):67–71.
- [39] Chew YL, Ling Chan EW, Tan PL, Lim YY, Stanslas J, Goh JK. Assessment of phytochemical content, polyphenolic composition, antioxidant and antibacterial activities of Leguminosae medicinal plants in Peninsular Malaysia. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11.
- [40] Ernawati and Kumala Sari. Chemical Compound Content And Antibacterial Activity Of Avocado (*Persea americana* P.Mill) Peel Extract On *Vibrio alginolyticus* Bacteria. 2015;3:203–11.