

**EFEK PENAMBAHAN FRAKSI SEMI POLAR (F1-F7)  
EKSTRAK METANOLIK *Phyllanthus niruri*, L. TERHADAP  
DAYA HAMBAT AMOXICILLIN ATAU CHLORAMPHENICOL  
PADA *Staphylococcus aureus* ATAU *Escherichia coli***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan**

**Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**WAHYUNI DWI PERMATA SARI**

**21501101038**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**

## RINGKASAN

**Sari, Wahyuni Dwi Permata.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, November 2020. Efek Penambahan Fraksi Semi Polar (F1-F7) Ekstrak Metanolik *Phyllanthus niruri*, L. Terhadap Daya Hambat *Amoxicillin* Atau *Chloramphenicol* Pada *Staphylococcus aureus* Atau *Escherichia coli*. Pembimbing 1: dr. H. R. Muh. Hardadi Airlangga, Sp.PD, Pembimbing 2: Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., Ph.D.

**Pendahuluan:** Tingginya angka kejadian infeksi bakteri diterapi menggunakan antibiotik dapat meningkatkan risiko resistensi antibiotik. Untuk menanggulangi resistensi antibiotik dapat menggunakan kombinasi herbal seperti *Phyllanthus niruri*, L. dengan antibiotik. Oleh karena itu, kombinasi tersebut perlu didalami lebih lanjut untuk menjadi alternatif yang tepat dalam menurunkan angka resistensi. Namun, belum diketahui senyawa spesifik yang mempengaruhi aktivitas herbal pada kinerja antibiotik. Oleh sebab itu, perlu penelitian lebih lanjut tentang efek penambahan fraksi *Phyllanthus niruri*, L. pada antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *E. coli*.

**Metode:** Fraksi 1-7 didapatkan dari proses fraksinasi ekstrak metanolik simplisia *Phyllanthus niruri*, L. menggunakan resin silica dengan eluen etil asetat 100%. Uji Zona Inhibisi (ZOI) menggunakan metode *Kirby-Bauer*. Efek interaksinya dihitung berdasarkan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test* (AZDAST). Uji fitokimia menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan reagen *FeCl<sub>3</sub>*, *dragendorff*, dan *formaldehyde* Uji statistik dilakukan dengan *Mann-Whitney* dengan signifikan  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Fraksi dengan eluen etil asetat 100% menghasilkan 7 fraksi yaitu F1-F7. Fraksi F3 memiliki interaksi sinergis dengan *chloramphenicol* dalam membunuh *E.coli* dengan ZOI kombinasi  $11,3 \pm 0,57$  mm dan ZOI antibiotik tunggal  $11 \pm 0$  mm. Fraksi F6 memiliki interaksi sinergis dengan *amoxicillin* dalam membunuh *S.aureus* dengan ZOI kombinasi  $15,3 \pm 0,57$  dan ZOI antibiotik tunggal  $14 \pm 0$  mm. Sedangkan pada fraksi lain memiliki interaksi *not distinguishable*. Fraksi F5, F6 dan F7 memiliki senyawa fenol dengan jenis senyawa yang berbeda.

**Kesimpulan:** Fraksi F3 bersifat sinergis dengan *chloramphenicol* dalam membunuh *E. coli*. F6 bersifat sinergis dengan *amoxicillin* dalam membunuh *S.aureus*. Fraksi F1, F2, F4, F5 dan F7 memiliki interaksi *not distinguishable*. Fraksi F5, F6 dan F7 mengandung senyawa aktif fenol.

**Kata Kunci:** *Phyllanthus niruri*, L., *Amoxicillin*, *Chloramphenicol*, Uji Fitokimia, Zona Inhibisi, Kombinasi Antibiotik dan Herbal.

## SUMMARY

**Sari, Wahyuni Dwi Permata.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, November 2020. The Effect Of Semi Polar Methanolic Fraction (F1-F7) *Phyllanthus niruri*, L. Extract On Inhibitory Effect Of *Amoxicillin* Or *Chloramphenicol* On *Staphylococcus aureus* Or *Escherichia coli*. Supervisor 1: dr. H. R. Muh. Hardadi Airlangga, Sp.PD., Supervisor 2: Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., Ph.D.

**Background:** The high incidence of bacterial infections being treated using antibiotics can increase the risk of antibiotic resistance. To overcome antibiotic resistance, herbal combinations such as *Phyllanthus niruri*, L. can be used with antibiotics. Therefore, this combination needs to be explored further to be the right alternative in reducing resistance rates. However, it is not yet known which specific compounds affect the activity of herbs on antibiotic performance. Therefore, further research is needed on the effect of adding fraction *Phyllanthus niruri*, L. to antibiotics in inhibiting the growth of bacteria *S. aureus* and *E. coli*.

**Method:** Fractions 1-7 were obtained from the fractionation process of methanolic simplex extract *Phyllanthus niruri*, L. using silica resin with 100% ethyl acetate eluent. Inhibition Zone Test (ZOI) uses the Kirby-Bauer method. The interaction effect is calculated based on the Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST) method. Phytochemical tests using Thin Layer Chromatography (TLC) with *FeCl3* reagent, *dragendorff*, and *formaldehyde*. Statistical tests were performed with Mann-Whitney with a significant  $p < 0.05$ .

**Result:** The fraction with 100% ethyl acetate eluent produced 7 fractions, F1-F7. The F3 fraction has a synergistic interaction with *chloramphenicol* in killing *E.coli* with a combination ZOI of  $11.3 \pm 0.57$  mm and a single antibiotic ZOI of  $11 \pm 0$  mm. The F6 fraction has a synergistic interaction with *amoxicillin* in killing *S. aureus* with a combination ZOI of  $15.3 \pm 0.57$  and a single antibiotic ZOI of  $14 \pm 0$  mm. Whereas the other factions have not distinguishable interactions. Faction F5, F6 and F7 have phenol compounds with different types of compounds.

**Conclusion:** F3 fraction is synergistic with *chloramphenicol* in killing *E. coli*. F6 is synergistic with *amoxicillin* in killing *S. aureus*. The factions F1, F2, F4, F5 and F7 have not distinguishable interactions. Faction F5, F6 and F7 contain phenol active compounds.

**Keyword :** *Phyllanthus niruri*, L., *Amoxicillin*, *Chloramphenicol*, Phytochemical Test, Zone of Inhibition, Combination. Of Antibiotic and Herb.

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit infeksi di Indonesia merupakan penyebab utama tingginya angka morbiditas dan angka mortalitas (Darmadi, 2010). Penyebab infeksi bakteri tersering salah satunya *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *S.aureus* menyebabkan 60-70% kasus osteomyelitis. Sedangkan *Escherichia coli* paling sering menyebabkan infeksi saluran kemih dengan angka kejadian sebesar 90% (Brooks *et al.*, 2012).

Pengobatan infeksi yang paling umum dilakukan dengan menggunakan terapi antibiotik. Data dari Riskesdas (2013) menyatakan bahwa 86,1 persen masyarakat mendapatkan antibiotik tanpa menggunakan resep dari dokter. Di Indonesia, sekitar 35,2 persen rumah tangga menyimpan obat untuk swamedikasi dan diantara obat-obatan tersebut, 27,8 persen merupakan antibiotik. Salah satu antibiotik yang paling banyak digunakan pada swamedikasi yaitu *amoxicillin* sebanyak 54,34%, dengan ampicilin dan siprofloksasin di urutan kedua dan ketiga sedangkan penggunaan *chloramphenicol* sebanyak 7 persen (Ihsan *et al.*, 2016). Antibiotik memiliki kegunaan untuk menekan dalam proses infeksi dari bakteri. Penggunaan antibiotik memiliki konsekuensi timbulnya patogen yang dapat menimbulkan resisten antibiotik (Goodman & Gilman, 2012). Perhimpunan Dokter *Intensive Care* Indonesia (PERDICI) pada tahun 2014 melaporkan angka kematian infeksi berat (sepsis) di Indonesia akibat bakteri resisten mencapai 72% (Kemenkes RI, 2015). Pada tahun 2050 diperkirakan kematian akibat resistensi antimikroba mencapai 10 juta jiwa per tahun. Pada tahun 2015 WHO menyusun resolusi tentang *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance* untuk mengendalikan resistensi

antimikroba dengan cara meningkatkan pemahaman tentang resistensi antibiotik melalui komunikasi yang efektif, pendidikan dan pelatihan (WHO, 2015).

Solusi lain untuk menanggulangi resistensi antibiotik adalah dengan melakukan kombinasi antibiotik menggunakan herbal yang memiliki manfaat aktivitas antibakteri, terapi ini akan memiliki manfaat untuk memperluas spektrum antibakteri, meminimalisir toksisitas. Hasil yang diberikan pada pemberian kombinasi antibiotik dengan tanaman herbal dapat bersifat sinergis dan antagonis. Interaksi dikatakan sinergis apabila meningkatkan kerja antibiotik, sedangkan interaksi dikatakan antagonis apabila menyebabkan penurunan efek dari antibiotik (Aiyegoro *et al.*, 2011). Kombinasi antibiotik juga dapat dilakukan dengan herbal yang masing-masing memiliki senyawa aktif untuk menggantikan peran obat sintesis sebagai kombinasi yang memiliki efek samping lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintetik (Robinson, 2014).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan mengenai kombinasi antibiotik dan tanaman herbal menyatakan bahwa kombinasi ekstrak kasar *Phyllanthus niruri*, L. dengan *amoxicillin* bersifat sinergis dalam menghambat dan membunuh *Staphylococcus aureus*. Sedangkan hasil pada *Escherichia coli* bersifat antagonis. Hasil kombinasi ekstrak *Phyllanthus niruri*, L. dengan *chloramphenicol* bersifat aditif baik pada *S.aureus* maupun *E.coli*. Hasil pada uji *Zone of Inhibition* (ZOI) menunjukkan bahwa ukuran diameter pada kombinasi meningkat dibandingkan dengan ZOI tunggal antibiotik dan herbal baik terhadap *E.coli* maupun *S.aureus* (Adelia *et al.*, 2018).

Pada pemaparan diatas, didapatkan bahwa ekstrak kasar *Phyllanthus niruri*, L. dapat mempengaruhi kerja *amoxicillin* dan *chloramphenicol*. Namun, belum

diketahui senyawa spesifik yang mempengaruhi aktivitas herbal pada kinerja antibiotik. Sehingga pada penelitian ini diperlukan fraksinasi terhadap *Phyllanthus niruri*, L menjadi fraksi semi polar (F1-F7) untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan senyawa yang terkandung didalamnya. Aktivitas antibakteri dipengaruhi oleh polaritas senyawa yang diekstraksi oleh pelarut semi polar yang mempunyai kemampuan zat untuk menyebar pada berbagai media yang digunakan dalam pengujian aktivitas antibakteri. Kemudian fraksi-fraksi tersebut dikombinasi dengan *amoxicillin* dan *cloramphenicol* terhadap *S.aureus* dan *E.coli* yang bertujuan untuk mengetahui daya hambat dan kombinasi tersebut dengan uji *Zone of Inhibition* (ZOI).

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

1. Apakah pemberian fraksi semi polar (F1-F7) dari ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. secara tunggal memiliki zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*?
2. Apakah pemberian kombinasi fraksi semi polar (F1-F7) dari ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. dapat meningkatkan zona hambat *amoxicillin* atau *chloramphenicol* dibandingkan dengan antibiotik tunggal pada *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*?
3. Apa saja jenis kandungan senyawa aktif yang terdapat pada fraksi semi polar (F1-F7) dari ekstrak metanolik *Phyllantus niruri*, L.?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh fraksi semi polar (F1-F7) dari ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. secara tunggal memiliki zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.
2. Mengetahui pengaruh kombinasi fraksi semi polar (F1-F7) dari ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. terhadap daya hambat *amoxicillin* atau *chloramphenicol* pada *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.
3. Mengetahui jenis kandungan senyawa aktif dari hasil uji fitokimia yang terdapat pada fraksi semi polar (F1-F7) ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini mempunyai dua manfaat yaitu :

#### 1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan landasan ilmiah untuk identifikasi senyawa aktif dari fraksi ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. yang menyebabkan perubahan ZOI dari *amoxicillin* atau *chloramphenicol* pada *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan informasi dan pengetahuan pada pembaca tentang efektivitas penggunaan kombinasi antara *amoxicillin* atau *chloramphenicol* dengan senyawa aktif ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. pada *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli*.

## BAB VII PENUTUP

### 7.1 KESIMPULAN

Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Fraksi semi polar F1, F3, F4, F5, dan F7 ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. memiliki zona inhibisi atau aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dan *E.coli*. Sedangkan F6 hanya pada *S.aureus*.
2. Kombinasi ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. fraksi F3 dengan *chloramphenicol* memiliki interaksi sinergis terhadap *S.aureus* dan kombinasi ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. fraksi F6 dengan *amoxicillin* memiliki interaksi sinergis terhadap *E. coli*.
3. Fraksi semi polar memiliki senyawa aktif fenol pada fraksi F5, F6 dan F7.

### 7.2 SARAN

Adapun saran untuk meningkatkan dan mengembangkan penelitian ini lebih lanjut adalah:

1. Melarutkan antibiotik dengan pelarut yang sesuai, yang memiliki solubilitas dan stabilitas tinggi.
2. Melakukan penelitian lanjutan uji *Zone of Inhibition* (ZOI) pada fraksi semi polar (F1-7) ekstrak metanolik *Phyllanthus niruri*, L. menggunakan konsentrasi yang lebih besar untuk mempengaruhi daya hambat pada kombinasi *Phyllanthus niruri*, L. dengan *amoxicillin*, atau *chloramphenicol* terhadap *S. aureus* atau *E. coli*.
3. Melakukan isolasi dan identifikasi senyawa alkaloid, fenol, steroid, dan terpenoid sebelum dilakukan pengujian antibakteri pada fraksi F1-F7 untuk mendapatkan antibiotik yang lebih poten.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adelia, Ira, Rio Risandiansyah, Faisal. 2018. Efek Daya Hambat Kombinasi Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri*) dengan antibiotik *Amoxicillin*, *Chloramphenicol* dan *Co-trimoxazole* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Malang. UNISMA.
- Aiyegoro, A. O., Afolayan, A. J., & Okoh, A. I. 2011. *In Vitro Antibacterial Activities of Crude Extracts of The Leaves of Helichrysum longifolium In Combination with Selected Antibiotics*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3. 293-300.
- Akinjogunla, Eghafona NO, Enabulele IO, Mbotto CI, Ogbemudia FO., 2010. Antibacterial Activity of Ethanolic Extracts of *Phyllanthus amarus* Against Extended Spectrum Lactamase Producing *Escherichia coli* Isolated From Stool Samples of HIV Sero-positive Patients With or Without Diarrhoea. *Afr. J. Pharm. Pharmacol* 4: 402–7.
- Atanasova, K.R., Yilmaz, O. 2010. *The Microbium Bacteria Molecular Microbiology*. Univ Chem Tech Metall
- Auterhoff, H., and Kovar, K.A. 1981. *Identifizierung von Arzneistoffen*. Cetakan Keempat. Penerjemah: Sugiarto, N.C. 1987. Identifikasi Obat. Bandung: Penerbit ITB. P. 94.
- Ayuningtyas AK. 2009. Efektivitas campuran meniran *Phyllanthus niruri* dan bawang putih *Allium sativum* untuk pencegahan dan pengobatan infeksi bakteri *Aeromonas hydrophila* pada ikan lele dumbo *Clarias* sp. Skripsi. Departemen Budidaya Perairan. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Berman, A.F., 2008, *Herbs Drug Interactions*, USA: The Lancet vol. 355
- Bollenbach, T. 2015. Antimicrobial Interactions : Mechanisms and Implications For Drug Discovery and Resistance Evolution. *Elsevier Science Inc*. 27: 1–9.
- Bonang Gerhard, S. Enggar&koeswardono. 2013. Mikrobiologi Kedokteran. Jakarta: Gramedia. P. 193
- Brooks, G.F., Butel, J.S, and Morse, S.A. 2012. Jawetz. Melnick. Adelberg. Mikrobiologi Kedokteran. edisi 23. diterjemahkan Hartanto, H. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. P. 273-275
- Burn, D. Thorburn. 1994. H. Jork, W. Funk, W. Fischer and H. Wimmer, *Thin-layer chromatography: Reagents and detection methods, vol. Ib, Physical and*

*chemical detection methods: Activation reactions, reagent sequences, reagents II.* Weinheim.

- Chang, C. C., Lien, Y. C., Liu, K. C., and Lee, S. S. 2003. *Lignans from Phyllanthus urinaria*. *Phytochemistry*.63, 825–833.
- Cheesman M.J.,Ilianko A.,Blonk B.,Cock IE. 2017. *Developing new antimicrobial therapies: are synergistic combinations of plants extracts or compound with conventional antibiotic the solution?* *Pharmagon.Rev* 11.57-72
- Chevereau, G. & Bollenbach, T. 2015. *Systematic discovery of drug interaction mechanisms. Mol. Syst. Biol.* 11, 1–9.
- Choirunnisa, A., Afifah Bambang Sutjiatmo, 2017. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Cecendet (*Physalis angulata l.*) dengan Beberapa Antibiotik terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumonie*. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 5: 50-55.
- Cowan, M.M., 1999. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews* 12: 564–82.
- Dalimartha, Setiawan. 2009. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia. Jilid 6.Cetakan 1. Jakarta: Puspa Swara. hlm 44,55-58.
- Damayanti, E., dan T. B. Suparjana. 2012. Efek penghambatan beberapa fraksi ekstrak buah mengkudu terhadap *Shigella dysenteriae*. Purwokerto: Universitas Jenderal Soedirman Press.
- Darmadi. 2010. Infeksi Nosokomial: Problematika dan Pengendaliannya. Jakarta: Salemba Medika.P. 23-28
- Dubreuil, J.D, 2012. *Escherichia coli* STb enterotoxin. *Microbiology Society Journals* 143: 1783–1795.
- Dzidic, S., Suskovic, J., & Kos, B. 2008. *Antibiotic Resistance Mechanisms In Bacteria: Biochemical And Genetic Aspects. Food Technology Biotechnology*, 46, 11-21.
- Eslava, C.F. Navarro-Garcia, J.R. Czczulin, I.R. Henderson, A. Cravioto, J.P. Nataro, Pet. 2009. *An autotransporter enterotoxin from enteroaggregative Escherichia coli. Infect. Immun.* 66 3155-3153
- Fitriati, Sani., Agustina W., Indah P., 2012. Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima (*Punica granatum L.*) dan Siprofloksasin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* Sensitive dan Multiresisten Antibiotik. Electronic Theses and Dissertations. UMS

- Gillespie, HS. Bamford, BK. 2008. *At a Glance Mikrobiologi Medis dan Infeksi*. Edisi Ketiga. Jakarta: Penerbit Erlangga. P. 9-13.
- Giridharan, P., Somasundaram, S. T., Perumal, K., Vishwakarma, R. A., Karthikeyan, N. P., Velmurugan, R., et al. 2002. *Novel substituted methylenedioxy lignan suppresses proliferation of cancer cells by inhibiting telomerase and activation of c-myc and caspases leading to apoptosis*. Br. J. Cancer 87, 98–105.
- Goodman & Gilman. 2012. *Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Editor Joel. G. Hardman & Lee E. Limbird. Konsultan Editor Alfred Goodman Gilman. Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. P. 345
- Grayson, ML., 2010. *Kucers' The Use of Antibiotics 6th ed*. London: Edward Arnold Ltd. 73: 1599–1607
- Harborne, J.B. 2006. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan* (alih bahasa: Kosasih Padmawinata & Iwang Soediro). Bandung: Penerbit ITB. P.147
- Harvey R.A., Champe P.C. 2013. *Pharmacology 4<sup>th</sup> edition*. China: Lippincott William & Wilkins. P.98
- Hutapea, J.R. 2002. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Bhakti Husada. h. 57
- Hu, Z., Lai, Y., Zhang, J., Wu, Y., Luo, Z., Yao, G., et al. 2014. *Phytochemical and chemotaxonomic studies on Phyllanthus urinaria*. Biochem. Syst. Ecol. 56, 60–64.
- Ihsan, S; Kartina, & N.I Akib. 2016. *Studi Penggunaan Antibiotik Non Resep*. Media Farmasi Vol. 13 No. 2 September 2016 : 272-284
- Jawetz, Melnick & Adelberg. 2013. *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi 25. Jakarta: EGC. P. 225-234
- Jawetz E., J. L. Melnick, E. A. Adelberg, G. F. Brooks, J. S. Butel, L. N. Ornston. 2018. *Mikrobiologi Kedokteran*, ed. 20, University of California, San Francisco. P. 280
- Jayaraman, P., Sakharkar, M. K., Lim, C. S., Tang, T. H., & Sakharkar, K. R. 2010. *Activity and interactions of antibiotic and phytochemical combinations against Pseudomonas aeruginosa in vitro*. International journal of biological sciences, 556–568.

- Jork, H., Funk, W., Fischer, W., Wimmer, H. 1990. Thin Layer Chromatography Reagent and Detection Metode. New York.
- Kardinan Agus & Fauzi Rahmat Kusuma. 2004. Hidup sehat secara Alami. Dalam: Meniran Penambah Daya Tahan Tubuh Alami. Cet.1. Jakarta: Agro Media Pustaka. h. 5-14, 16, 20.
- Kaur S.P, Rao R, Nanda S., 2011. *Amoxicillin: A Broad Spectrum Antibiotic. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **3**: 30-37.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. dan Trevor, A. B. 2012. *Katzung - Basic and Clinical Pharmacology* 12th Edition., United States: Mc Graw Hill LANGE. P.88-93
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. Pedoman Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI
- Kemenkes RI. 2015. Pedoman Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di Rumah Sakit Edisi 2015.
- Kurniawati A., Resti Ayu. 2017. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan* 5(1): 145-50.
- Lai, C. H., Fang, S. H., Rao, Y. K., Geethangili, M., Tang, C. H., Lin, Y. J., et al. 2008. *Inhibition of Helicobacter pylori-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells by Phyllanthus urinaria extracts*. *J. Ethnopharmacol.* 118, 522–526.
- Levine, S.G. 1996. *Journal of Chemical Education.* 72-78
- Levinson W. 2008. Review of Medical Microbiology. America: The McGraw-Hill Companies.
- Lin, S. Y., Wang, C. C., Lu, Y. L., Wu, W. C., and Hou, W. C. 2008. *Antioxidant, anti-semicarbazide-sensitive amine oxidase, and anti-hypertensive activities of geraniin isolated from Phyllanthus urinaria*. *Food Chem. Toxicol.* 46, 2485–2492.
- Lipsy, P. 2010. Thin Layer Chromatography Characterization of the Active Ingredients in Excedrin and Anacin. USA: Department of Chemistry and Chemical Biology. Stevens Institute of Technology.

- Lin, YC., Peterson, ML., et al. 2015. *New insights into the prevention of staphylococcal infections and toxic shock syndrome*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 3:753- 76
- Liu, F.C., Chaudry, I.H., and Yu, H.P. 2017. *Hepatoprotective effects of corilagin following hemorrhagic shock are through akt-dependent pathway*. *Shock* 47, 346–351
- Lizuka, T., Moriyama, H., Nagai, M. 2007. *Vasorelaxant effects of methyl brevifolincarboxylate from the leaves of Phyllanthus niruri*. *Biol. Pharm. Bull.* 29: 177–179
- Maddison, Jill. E, Stephen W.P, David, B.C. 2008. *Small Animal Clinical Pharmacology 2nd edition*. USA: WB Saunders. P. 450-465
- Madduluri, Suresh. Rao, K.Babu. Sitaram, B., 2013. In Vitro Evaluation of Antibacterial Activity of Five Indigenous Plants Extract Against Five Bacterial Pathogens of Human. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5: 679-684.
- Mathew .A. Franklin R. Cockerill. Whikler, Jeff Alder. 2017. *Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing. 18<sup>th</sup> Informational Suplement*. USA CLSI
- Naim, R., Gina E.M., & Isnaini. 2012. *Senyawa Antimikroba dari Tumbuhan*. Fakultas Kedokteran Hewan dan Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
- Notoatmodjo, S. 2012. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta. h.57
- Nor AS, Darah I, Shaida FS, Nurul AZ. 2012. *Inhibition of Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 cells by hexane extract of Halimeda discoidea (Decaisne) and the identification of its potential bioactive compounds*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 872-881.
- Nuria MC, Faizatun A, Sumantri. 2009. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol meniran (*Phyllanthus*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, *Escherichia coli* ATCC 25922, dan *Salmonella typhi* ATCC 1408. *Jurnal Ilmu Pertanian*; 5. h. 26-37.
- Parija. *Textbook of Microbiology & Immunology*. India. Elsevier. 2009. h.123-133
- Palczar, Michael dan E.C.S.Chan. 2010. *Dasar-Dasar Mikrobiologi Jilid 1*. Jakarta: Penerbit UI-Press. Hal. 140-199.
- Putri, Maharani. 2011. *Tanaman Obat yang Harus Ada di Pekarangan Rumah Kita*. Yogyakarta: Sinar Ilmu. h.113

- Pratiwi, Sylvia T. 2008. Mikrobiologi Farmasi. Jakarta. Erlangga. P. 151-189
- Radji, Maksum. 2010. Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran. Jakarta: EGC h.95-96
- Rahman, Dwiariawan, T., E. M. Sutrisna., Anika C. 2012. Uji Efek Antibakteri Ekstrak Etil Asetat dan Kloroform Meniran (*Phyllanthus niruri*, Linn) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Stapylococcus aureus* ATCC 6538 dan *Escherichia coli* ATCC 11229 Secara In vitro. *Jurnal Biomedika* 4: Hal 18 – 25.
- Risandiansyah, Rio.2016. *Induction of Secondary Metabolism Across Actinobacterial Genera (Thesis)*. Department of Medical Biotechnology Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences Flinders University. South Australia
- Rivai H., Nana S & Krisyanella. 2013. Pembuatan karakterisasi serta penentuan kadar flavonoid dari ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri*). *Jurnal Farmasi Higea*. 5(1): 6-14
- Robinson, T. 2014. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Edisi VI. Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. ITB Bandung. Hal 191-216
- Rosanti, Dewi. 2011. Morfologi Tumbuhan. Jakarta: Erlangga. P. 25-26
- Shin, M. S., Kang, E. H., and Lee, Y. I. 2005. *A flavonoid from medicinal plants blocks hepatitis Bvirus-e antigen secretion in HBV-infectedhepatocytes*. *Antiviral Res.* 67, 163–168.
- Susilo, W. A. 2019. Efek Penambahan Fraksi Semi Polar Ekstrak Metanolik Herba *Phyllanthus niruri*, L. terhadap Daya Hambat *Amoxicillin* dan *Chloramphenicol* pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *J. Kedokt. Komunitas* 7, 1–7.
- Susanti, Hari, Kusbandari A, Ajinaka P 2017. Kandungan Beta Karoten dan Aktivitas Penangkapan Radikal Bebas Terhadap DPPH (1,1-difenil 2-pikrilhidrazil) Ekstrak Buah Blewah (*Cucumis melo* var. *Cantalupensis* L) Secara Spektrofotometri UV-Visible. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. P. 37-42.
- Syahrurachman, et al. 2010. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Edisi Revisi. Jakarta: Binarupa Aksara. P.109-138
- Talogo, A.S.M. 2014. Pengaruh Waktu dan Tempat Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar *Amoxicillin* dalam Sediaan Suspensi

*Amoxicillin-Asam Klavulanat*, Skripsi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi. Jakarta.

- Todar, Kenneth 2012. *Staphylococcus Aureus and Staphylococcal disease*. <http://textbookofbacteriology.net/staph.html>. Diakses 10 Januari 2019
- Thomas,A.N.S. 2012. *Tanaman Obat Tradisional*. Yogyakarta: Kanisus. h. 26-31
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Edisi Keenam. PT. Elex Media Komputindo, Jakarta. P. 269-271
- UNICEF, 2013. *Amoxicillin Dispersible Tablets ( DT )*: Product Profile , Availability and Guidance.
- Warsa, U. C. 2013. *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran : Kokus Positif Gram Staphylococcus*. Tangerang: Binarupa Aksara Publisher. P. 125-133.
- Wardati, F. 2019. *Efek Daya Hambat Kombinasi Fraksi Semi Polar (F33-37) Elephantopus scaber dengan Amoksisilin dan Kloramfenikol Terhadap Staphylococcus aureus dan Escherichia coli*.
- Whittam, T.S. *et al.* 2011. *Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic Escherichia coli*, *J. Clin. Invest.* 107;539-548.
- WHO. 2012. *The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance Options for action*. World Health Organization. Geneva.
- WHO. 2015. *World Health Statistic Report 2015*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2015. *Global action plan on antimicrobial resistance*.
- Xu, M., Zha, Z. J., Qin, X. L., Zhang, X. L., Yang, C. R., and Zhang, Y. J. 2007. *Phenolic antioxidants from the whole plant of Phyllanthus urinaria*. *Chem. Biodivers.* 4, 2246–2252.
- Yang, C. M., Cheng, H. Y., Lin, T. C., Chiang, L. C., and Lin, C. C. 2007. *Hippomanin A from acetone extract of Phyllanthus urinaria inhibited HSV-2 but not HSV-1 infection in vitro*. *Phytother. Res.* 21, 1182–1186.
- Ziaei-Daroumkalaei N., Ameri M., Zhraei-Salehi T *et al.* 2016. AZDAST the new horizon in antimicrobial synergism detection. *National Center for Biotechnology Information. USA*.

Zubair, M.F. & Olubunmi, Atolani & Ibrahim, S.O. & Adebisi, O.O. & Hamid, Abdulmumeen & Sowunmi, R.A.. 2017. *Chemical constituents and antimicrobial properties of Phyllanthus amarus* (Schum & Thonn). *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*. 10. 238

