University of Islam Malang
REPOSITORY

Efek Kombinasi Alkaloid Ekstrak *Phyllanthus niruri, L.* dengan *Amoxicillin* atau *Chloramphenicol* terhadap Daya Hambat *Staphylococcus aureus*

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

QURROTA A'YUN

21601101009

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2020

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

RINGKASAN

A'yun, Qurrota. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, September 2020. Efek Kombinasi Alkaloid *Phyllanthus niruri,* L. dengan *Amoxicillin* atau *Chloramphenicol* terhadap Daya Hambat *Staphylococcus aureus.*
Pembimbing 1: M. Zainul Fadli, Pembimbing 2: Rio Risandiansyah.

Pendahuluan : *Phyllanthus niruri,* L (meniran) mengandung senyawa alkaloid yang bersifat antibakteri. Efek sinergis didapatkan pada fraksi yang diduga mengandung alkaloid dan senyawa lain dengan *amoxicillin* dan *chloramphenicol* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus.* Namun kombinasi alkaloid murni *Phyllanthus niruri,* L. dengan antibiotik dalam menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* belum dibuktikan. Maka penelitian ini bertujuan menguji interaksi alkaloid *Phyllanthus niruri,* L. dengan antibiotik *amoxicillin* atau *chloramphenicol* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus.*

Metode : Penelitian ini menggunakan metode eksperimental *in vitro* yakni pada koloni *Staphylococcus aureus* yang merupakan gram positif. Ekstraksi dan isolasi alkaloid dilakukan dengan cara maserasi dengan kloroform, soxhletasi dengan metanol, kemudian ekstraksi kembali dengan diklorometana dan terakhir fraksinasi. Hasil ekstraksi diuji dengan fitokimia untuk memastikan keberhasilannya. Penentuan uji *Zone of Inhibition* (ZOI) yakni zona bening disekitar cakram terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dengan metode *Kirby-Bauer* dan uji interaksi dinilai berdasarkan metode AZDAST.

Hasil: Hasil uji fitokimia menunjukan terdapat senyawa alkaloid *Phyllanthus niruri,* L pada fraksi 1-3. Rerata ZOI kombinasi fraksi 2 (18,35 mm ± 2,33 mm) & fraksi 3 (18,35 mm ± 2,33 mm) alkaloid *Phyllanthus niruri,* L. dengan antibiotik *amoxicillin* lebih tinggi dibanding antibiotik tunggal (17,72 mm ± 3,79 mm), namun pada fraksi 1 (15,86 mm ± 1,97 mm) lebih rendah dan dicurigai memiliki interaksi antagonis. Sedangkan rerata ZOI kombinasi fraksi 1 (27,90 mm ± 1,30 mm) alkaloid *Phyllanthus niruri,* L. dengan antibiotik *chloramphenicol* lebih tinggi dibandingkan antibiotik tunggal (27,44 mm ± 0,94 mm) dan fraksi 2 (25,97 mm ± 0,44 mm) & fraksi 3 (27,21 mm ± 0,96 mm) lebih rendah dari antibiotik tunggal (27,44 mm ± 0,94 mm) dicurigai memiliki interaksi antagonis. Hasil jenis interaksi yang didapatkan pada semua fraksi kombinasi yaitu *not distinguishable* (*ND*).

Kesimpulan: Fraksi tunggal senyawa alkaloid *Phyllanthus niruri,* L. dengan *amoxicillin* atau *chloramphenicol* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* tidak didapatkan daya hambat, sedangkan uji kombinasi fraksi 1-3 didapatkan daya hambat namun tidak signifikan. Jenis interaksi pada uji kombinasi adalah *not distinguishable* (*ND*).

Kata Kunci : alkaloid *Phyllanthus niruri,* L., *amoxicillin, chloramphenicol,* bakteri *Staphylococcus aureus*.

© Hak Cipta Milik UNISMA
repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

SUMMARY

A'yun, Qurrota. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, September 2020. The Effects of Combination of Alkaloid *Phyllanthus niruri,* L. extract with *Amoxicillin* or *Chloramphenicol* on Inhibition of *Staphylococcus.*
Supervisor 1 : M. Zainul Fadli, Supervisor 2 : Rio Risandiansyah

Introduction: Meniran (*Phyllanthus niruri,* L.) contains alkaloid that are antibacterial. Synergistic effect were found in fractions that were thought to contain alkaloids and other compounds with amoxicillin and chloramphenicol antibiotics agains *Staphylococcus aureus* bacteria. However, the combination of pure alkaloids *Phyllanthus niruri,* L. with antibiotics in inhibiting *Staphylococcus aureus* bacteria not been proven. So this study aims are examine the interaction of the alkaloid *Phyllanthus niruri,* L. with amoxicillin or chloramphenicol against *Staphylococcus aureus.*

Methods: This study used in vitro experimental methods that is colony of *Staphylococcus aureus* is gram positive . The extraction and isolation of the alkaloid *Phyllanthus niruri, L.* using methods maceration with chloroform, soxhletation with methanol, re-extraction with dichloromethane and finally fractionation. The extraction result were tested with phytochemical to ensure the success of extraction. Determination of the Zone of Inhibition (ZOI) that is clear zone around the disc against *Staphylococcus aureus* by Kirby-Bauer method and the interaction test was assessed based on the AZDAST method.

Results: The results of the phytochemical test showed the alkaloid compound *Phyllanthus niruri,* L of fractions 1-3. The mean ZOI combination of *Phyllanthus niruri,* L. alkaloid fraction 2 (18,35 mm ± 2,33 mm) & fraction 3 (18,35 mm ± 2,33 mm) with *amoxicillin* antibiotics was higher than single antibiotics (17,72 mm ± 3,79 mm), but at fraction 1 (15,86 mm ± 1,97 mm) it was lower and it was suspected of having antagonistic interactions. Meanwhile, the mean ZOI combination of *Phyllanthus niruri,* L. alkaloid fraction 1 (27,90 mm ± 1,30 mm) with *chloramphenicol* antibiotics was higher than single antibiotics (27,44 mm ± 0,94 mm) and in fraction 2 (25,97 mm ± 0,44 mm) & fraction 3 (27,21 mm ± 0,96 mm) were lower than single antibiotics (27,44 mm ± 0,94 mm) so it was suspected of having antagonistic interactions. The result of interaction types in combination fraction are not distinguishable (ND).

Conclusion: A single fraction of the alkaloid compound *Phyllanthus niruri,* L. with amoxicillin or chloramphenicol against *Staphylococcus aureus* bacteria not show any inhibitory, while the combination test of fractions 1-3 showed inhibition but not significant. The interaction types in combination fraction are not distinguishable (ND).

Keywords : alkaloids of *Phyllanthus niruri,* L., *amoxicillin, chloramphenicol, Staphylococcus aureus* bacteria

© Hak Cipta Milik UNISMA
repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Phyllanthus ninuri, L. (meniran) merupakan tumbuhan yang sering dijumpai pada daerah tropis di Indonesia terutama di tempat yang lembab, di tepi sungai dan hutan dengan ketinggian 1.000 mdpl (Ekasari, 2011). Pada beberapa daerah di Indonesia meniran dikenal dengan sebutan meniran (Jawa), memeniran (Sunda), sikudung anak atau baket sikolop (Sumatera), bolobungo (Sulawesi), gosau ma dungi (Maluku) dan ambin buah (Suku Dayak) (Maharani, 2011). *Phyllanthus ninuri,* L. memiliki kandungan senyawa aktif yang berperan sebagai antibakteri yaitu senyawa alkaloid (Robinson, 2000).

Alkaloid pada *Phyllanthus ninuri,* L. memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat penyusunan komponen peptidoglikan pada sel bakteri sehingga menyebabkan dinding bakteri tidak terbentuk secara sempurna dan menyebabkan kematian pada sel bakteri (Munfaati, 2015). Efek lain yang ditimbulkan yaitu komponen alkaloid juga menghambat enzim topoisomerase pada sel bakteri sehingga sintesis protein akan terganggu (Karou *et al*, 2005). Selain itu ekstrak kloroform *Phyllanthus ninuri,* L. akan berpengaruh pada pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* (Fitri, 2017).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Putri (2018) pada herbal *Phyllanthus ninuri,* L. menunjukan bahwa terdapat pengaruh yang cukup efektif untuk menghambat aktivitas *Staphylococcus aureus*. Efek antibiotik

© Hak Cipta Milik UNISMA
repository.unisma.ac.id

tersebut dapat diperoleh secara tunggal dari ekstrak kasar meniran yang mampu memiliki efek sinergistik dengan *amoxicillin*. Efek tersebut diduga karena adanya aktivasi antibiotik yang didukung dengan kerja dari meniran sehingga antibiotik dapat bekerja aktif pada dinding bakteri (Putri *et al*, 2018). Penelitian selanjutnya mengenai *Phyllanthus ninuri*, L. dilakukan dengan upaya mengisolasi senyawa aktif dengan cara melakukan fraksinasi. Beberapa fraksi yang menunjukan efek sinergis yaitu fraksi 6, fraksi 17, fraksi 19, fraksi 21 etil asetat dan metanol yang bersifat semi polar memiliki efek sinergis terhadap *amoxicillin* (Sari *et al*, 2019; Susilo *et al*, 2019; Afsiyura *et al*, 2019). Sedangkan fraksi 36 etil asetat, metanol dan air yang bersifat polar juga memiliki efek sinergis terhadap *amoxicillin* dan c*hloramphenicol* sedangkan fraksi 35 hanya sinergis terhadap *chloramphenicol* (Hakeem *et al*, 2019)

Pada uji fitokimia meniran menurut Ishwary (2019) didapatkan bahwa pada pengujian kandungan senyawa meniran pada fraksi 26 dan 27 dengan reagen *dragendorf* didapatkan spot berwarna coklat yang mengindikasikan bahwa terdapat kandungan senyawa alkaloid (Ishwary *et al*, 2019). Alkaloid merupakan senyawa dari *Phyllanthus ninuri*, L. yang mempunyai mekanisme kerja sebagai anti bakteri melalui penghambatan sintesis pada dinding sel bakteri. Sedangkan penelitian Hakeem (2019) pada uji fitokimia pada fraksi 36 dengan *dragendorff* terdapat senyawa alkaloid (Hakeem *et al*, 2019).

Namun pada penelitian tersebut terdapat beberapa kelemahan antara lain rendahnya konsentrasi antibiotik, penggunaan akuades sebagai pelarut pada pembuatan larutan antibiotik *chloramphenicol* karena antibiotik ini sukar larut

University of Islam Malang REPOSITORY
© Hak Cipta Milik UNISMA
repository.unisma.ac.id

dalam air. Pada penelitian juga tidak dapat dilakukan identifikasi senyawa yang lebih spesifik karena jumlahnya sedikit. Adanya sifat antagonis yang ditemukan disebabkan karena pelarut yang digunakan air dan dipakai pada suhu ruang yang tidak stabil dalam jangka waktu yang lama (Susilo *et al*, 2019).

Penelitian ini akan melanjutkan penelitian sebelumnya dengan tujuan untuk mengisolasi senyawa alkaloid dan menguji interaksinya dengan *amoxicillin* terhadap *Staphylococcus aureus* dan *chloramphenicol* terhadap *Staphylococcus aureus*. Isolasi alkaloid dari *Phyllanthus ninuri*, L. ini belum pernah dilakukan pada penelitian sebelumnya. Uji kombinasi antibiotik dalam bentuk cakram dengan ekstrak *Phyllanthus niruri*, L. maka digunakan metode AZDAST. Uji ini menggunakan difusi disk ganda untuk evaluasi sinergisme anti mikroba tersebut. Intepretasinya dengan melihat perbandingkan diameter zona dari disk tunggal dan ganda (Zein-Darounkalei *et al*, 2016).

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Pada penelitian ini mengangkat rumusan masalah mengenai topik yang akan dibahas yakni sebagai berikut :

1. Apakah senyawa alkaloid dari *Phyllanthus niruri*, L. memiliki daya hambat pada bakteri *Staphylococcus aureus*?
2. Apakah kombinasi senyawa alkaloid dari *Phyllanthus niruri*, L. dapat berinteraksi secara sinergistik dengan antibiotik *amoxicillin* dan antibiotik *chloramphenicol* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*?

University of Islam Malang REPOSITORY
© Hak Cipta Milik UNISMA
repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

1.3 Tujuan Penelitian

Pada penelitian ini memiliki tujuan yang akan dibahas mengenai topik sebagai berikut :

1. Mengetahui efek senyawa alkaloid dari *Phyllanthus niruri*, L. terhadap bakteri *Staphylococcus aureus.*
2. Mengetahui efek kombinasi senyawa alkaloid dari *Phyllanthus niruri*, L. dapat berinteraksi secara sinergistik dengan antibiotik *chloramphenicol* dan dengan antibiotik *amoxicillin*, ZOI tunggal dan kombinasi pada bakteri *Staphylococcus aureus.*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan landasan ilmiah mengenai interaksi senyawa aktif alkaloid dari tanaman herbal dengan obat-obatan dalam efektifitas kerja, terutama antibiotik secara *in vitro*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini memiliki manfaat praktis yaitu mendapatkan senyawa obat baru dari tanaman herbal atau adjuvan untuk meningkatkan kerja antibiotik sehingga dapat menghambat koloni *Staphylococcus aureus.*

© Hak Cipta Milik UNISMA
repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

BAB VII

PENUTUP

7.1 KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Fraksi 1-3 alkaloid *Phyllanthus niruri*, L. tidak didapatkan zona hambat (*clear zone*).
2. Kombinasi fraksi alkaloid *Phyllanthus niruri*. L. dengan antibiotik *amoxicillin* memiliki jenis interaksi *not distinguishable* dan diduga antagonis dengan rerata ZOI fraksi 1 lebih rendah dari antibiotik tunggal sedangkan fraksi 2 dan 3 memiliki rerata ZOI lebih tinggi dari antibiotik tunggal.
3. Kombinasi fraksi alkaloid *Phyllanthus niruri*, L. dengan antibiotik *chloramphenicol* memiliki jenis interaksi *not distinguishable* dan diduga antagonis dengan rerata fraksi 1 ZOI lebih tinggi dari antibiotik tunggal sedangkan fraksi 2 dan 3 rerata ZOI lebih rendah dari antibiotik tunggal

7.2 SARAN

Berikut merupakan saran yang dapat dilakukan untuk meningkatkan dan mengembangkan penelitian selanjutnya adalah:

1. Melakukan fraksinasi alkaloid *Phyllanthus niruri*, L. dengan menggunakan kromatografi kolom untuk memisahkan senyawa alkaloid yang lebih spesifik.
2. Melakukan pemisahan senyawa alkaloid dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan penelitian *in silico*

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

untuk mengetahui turunan senyawa alkaloid yang dapat diisolasi pada setiap fraksi.

3. Melakukan uji tunggal dan kombinasi *Zone of Inhibition* (ZOI) pada fraksi alkaloid *Phyllanthus niruri*, L. dengan konsentrasi fraksi yang lebih tinggi untuk meningkatkan daya hambat antibiotik *amoxicillin* dan *chloramphenicol* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus.*

University of Islam Malang
REPOSITORY
© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

DAFTAR PUSTAKA

Afsiyura, F. *et al*, 2019. 'Efek Penambahan Fraksi Semi Polar (19-23) Ekstrak Metanolik Meniran (*Phyllanthus niruri, L.*) Terhadap Daya Hambat *Amoxicillin* dan *Chloramphenicol* pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*", Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, pp. 1–9.

Agung Nugroho, 2017. *Buku Ajar: Teknologi Bahan Alam, Lambung Mangkurat University Press*. Hal 22-23.

Alana, L., Sari, R and Apridamayanti, P. 2017. 'Determination of FICI Value Combination of Aloe Vera (L.) Burm. F) Leaf Extract and Gentamicin Sulfate against *Staphylococcus aureus* Bacteria', *Traditional Medicine Journal*, pp 175-181.

Amin ZA *et al*, 2013. Gene Expression Profiling Reveals Underlying Molecular Mechanism Of Hepatoprotective Effector *Phyllanthus niruri*, L. On Thioacetamide Induced Hepatotoxicity In Sprague Dawley Rats, BMC Complement Alter Med; 13: 160.

Anyakwo, C. N. 2007. 'Inhibition of corrosion of mild steel in hydrochloric acid by the leaf juice of chanca piedra (*Phyllanthus niruri*, L.) plant', pp. 8–14.

Arrang, S. T., Cokro, F. and Sianipar, E. A. 2019. 'Rational Antibiotic Use by Ordinary People in Jakarta', *MITRA: Jurnal Pemberdayaan Masyarakat*, pp. 73–82.

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Astiti DP. 2017. Bahan Ajar Praktikum Statistik. *Statistik non-parametrik dalam studi korelasi dan komparasi*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana,;63–5.

Barros ME *et al*, 2006. Effect Of Extract Of *Phyllanthus Niruri* On Crystal Deposition In Experimental Urolithiasis. *Urol Res*; pp. 351–357.

Bournine, *et al*, 2013,. Identification and Quantification of the Main Active Anticancer Alkaloids from the Root of *Glaucium flavum*. *Int. J. Mol. Sci. 14*.

BPOM. 2008. Informatorium Obat Nasional Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.

Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. 2006. Goodman & Gillman's the pharmacological basis of theurapeutics. New York: McGraw Hill, pp 124-135.

Calixto JB *et al*, 1987. Abstracts of V Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapeutica Experimental, pp. 320.

Capuccino, J., Natalie S. 2007. Microbiology : A laboratory manual, 8th edition. San Francisco. Page 2374.

Chitravadivu C *et al*, 2009. Antimicrobial studies on selected medicinal plants, Erode region, Tamilnadu, India. Middle-East J Sci Res : 4: 147– 152.

Cordell, G. A. *et al*, 1986. 'X-Ray Crystal and Molecular Structure of Nirurine, a Novel Alkaloid related t o the Securinega Alkaloid Skeleton,', pp. 4–9.

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Dalimartha Setiawan. 2000. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia. Bogor : Trobus Agriwidya

Ekasari, W. 2011. Sistem Informasi Tanaman Obat. Universitas Airlangga. Surabaya

Endarini, L. H. 2016. Farmakognisi dan Fitokimia. Pusat Pendidikan SDM Kesehatan. Jakarta. hal. 215.

Ergina, Nuryanti, S. and Pursitasari, I. D. 2014. 'Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi dengan Pelarut Air dan Etanol', *Jurnal Akademika Kimia*, pp. 165–172.

Fitriana, G.A.V. 2018. Uji Efek Kombinasi Antibiotik Amoksisilin Dengan Ekstrak Metanol Daun Sirih (*Piper betle L.*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Skripsi. Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.

Fitri, I. 2017. 'Efektivitas Antibakteri Ekstrak Herba Meniran (*Phylanthus niruni, L*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella sp*. dan *Propionibacterium acnes*', *JST (Jurnal Sains dan Teknologi)*, pp. 300.

Gazali, M. nafus, Hayutun, Nurjnah, Z. 2019 'Eksplorasi Senyawa Bioaktif Ekstrak Daun Nipah (*Nypa fruticans Wurmb*) Asal Pesisir Aceh Barat Sebagai Antioksidan (*Nypa Fruticans Wurmb*) from The Coast of West Aceh as Antioxidant', *Jphpi*, pp. 155–163

Gill, E. E., Franco, O. L. and Hancock, R. E. W. 2015. 'Antibiotic Adjuvants: Diverse Strategies For Controlling Drug-Resistant Pathogens', *Chemical*

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Biology and Drug Design, pp. 56–78.

Grădinaru, A. C. *et al.* 2014. 'Interactions between cardamom essential oil and conventional antibiotics against *Staphylococcus aureus* clinical isolates', *Farmacia*, pp. 1214–1222.

Grayson, L.M. 2010. Kucer's The Use Of Antibiotics 6th edition volume 1. UK : Holder Arnold.

Hakemm, M.,E. Fadli Z.,Risandiansyah R. 2019. 'Efek Penambahan Fraksi Polar (F33-F36) Ekstrak Metanolik Meniran (*Phyllanthis niruri, L.)* pada Larutan Amoksisilin atau Kloramphenicol Terhadap Daya Hambat pada *Staphylococcus aureus'*.; Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Hemaiswarya, S., KruthiventzmPmi, A. K. and Doble, M. (2008) 'Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases', *Phytomedicine*, pp. 639–652.

Hendry *et al.* 2009. Antimicrobial efficacy of eucalyptus oil and 1,8-cineole alone and in combination with chlorhexidine digluconate against microorganisms grown in planktonic and biofilm cultures', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, pp. 1219–1225.

Ifeoma O *et al*, 2013. Isolation, fractionation and evaluation of the antiplasmodial properties of *Phyllanthus niruri, L.* resident in its chloroform fraction. *Asian Pacific J Trop Med* ; 6: 169–175.

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Ishwary, D.A.F., Faisal., Risandiansyah R. 2019. ‘ Efek Penambahan Fraksi Polar F24-F28 Ekstrak Metanol Meniran (*Phyllanthus niruri, L.)* terhadap daya Hambat Amoksisilin dan Kloramfenikol pada *Staphylococcus aureus’* ; Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Jahan, M. *et al*, 2015. ‘Isolation and characterization of *Staphylococcus aureus* from raw cow milk in Bangladesh’, pp. 49–55.

Jawetz E., J. Melnick. E., Adelberg. 2008. Medical Microbiology, 23thed., Penerbit : EGC, pp 634-759.

Joshi, B. S. *et al*, 1986. ‘Isolation and structure (x-ray analysis) of ent-norsecurinine, an alkaloid from *Phyllanthus niruri, L’, Journal of Natural Products*, pp. 614–620.

Katzung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J. 2012. Basic and clinical Pharmacology. 12th Editi, Basic and clinical Pharmacology. 12th Editi. New York: The McGraw-Hill Companies, pp 790-821.

Kardinan Agus, Kusuma Fauzi Rahmat. 2004. *Meniran Penambah Daya Tahan Tubuh Alami*, Edisi 1. Jakarta: AgroMediaPustaka, pp. 54-78.

Karou, Damintoti. Savadogo. Aly. 2005. Antibacterial activity of alkaloids from Sida acuta. *African Journal of Biotechnology*, pp. 1452 –1457.

Kaur, A. *et al*, 2018. ‘Highly-sensitive detection of *Salmonella typhi* in clinical blood samples by magnetic nanoparticle-based enrichment and in-situ measurement of isothermal amplification of nucleic acids’, pp. 1–14.

Lenny, S. 2006. Senyawa Flavanoida, Fenilpropanida dan Alkaloida, Karya Ilmiah

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Departemen Kimia Fakultas MIPA Universitas Sumatera Utara.

Lullmann Heinz, K. M., Lutz Hein, Detlef & Bieger 2005. Color Atlas of Pharmacology, Theime Stuttgart, New Yorkpp 274-276.

Maharani, P. 2011. Tanaman Obat yang Harus Ada di Pekarangan Rumah Kita. Sinar Ilmu. Yogyakarta.

Mardiah. 2017. Uji Resistensi *Staphylococcus aureus* Terhadap Antibiotik, Amoxillin, Tetracyclin dan Propolis. *Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan*, pp. 1-6.

Marliana S.D., Suryanti V. and Suyono, 2005, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule Jacq.Swartz*.) dalam Ekstrak Etanol, Biofarmasi, pp. 26–31.

Mazunder UK *et al*, 2005. Antihyperglycemic Effect and Antioxidant Potential Of *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae) in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Eur Bull Drug Res*; 13: 15–23.

McEvoy GK, Drug Informatio. Eds. 2002. American Sosiety of Health-System Pharmacist, Inc. United States of America, pp. 764-782.

McMurry, J. and R.C. Fay. 2004. McMurry Fay Chemistry. 4th edition. Belmont, CA. : Pearson Education International, pp. 58-73.

Melander, R. J. and Melander, C. 2017 'The Challenge of Overcoming Antibiotic Resistance: An Adjuvant Approach?', *ACS Infectious Diseases*, pp. 559–563.

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Mensah, J. L. *et al*. (1990) 'Antibacterial activity of the leaves of Phyllanthus discoideus', *Journal of Ethnopharmacology*, 28(1), pp. 129–133. doi: 10.1016/0378-8741(90)90069-6.

Mulchandani, N. B. and Hassarajani, S. A. 1984. 'a New Alkaloid from *Phyllanth us niruri* Butylidène-3 Phthalides , Nouveaux Composes Isolés de Ligusticum wallichii', pp. 104–105.

Munfaati, P. N., Ratnasari, E. and Trimulyono, G. 2015. 'Aktivitas Senyawa Antibakteri Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri, L.*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Shigella dysenteriae* Secara *in Vitro'*, *LenteraBio*, pp. 64–71.

Munir, N. 1988. *Kimia dan Lingkungan*, Padang: Universitas Andalas Padang, hal 47

Murugaiyah V, Chan KL. 2009. Mechanisms of Antihyperuricemic Effect of *Phyllanthus niruri*, L. and its lignan constituents. *J Ethnopharmacol*; 124: 233–239.

Neal J Michael. (2002). Medical Pharmacology at a glance. 4 th Ed., Blackwell science L: London. pp. 84.

Neyestani, T. R., Khalaji, N., & Gharavi, A., 2007, Black and Green Teas May Have Selective Synergistic or Antagonistic Effects on Certain Antibiotics Against *Streptococcus pyogenes* in Vitro, *Journal of Nutritional & Environmental* Medicine, 16 (3-4), 258-266

Nisa, N.F. *et al*, (2016) 'Gambaran Sensitivitas Berbagai Antibiotik Dan Profil

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Plasmid *Escherichia Coli* Isolat Air Sumur Gali Desa Ngemplak Kabupaten Pati'; Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, pp 37-45.

Noviana, H., 2004. Pola Kepekaan Antibiotika *Escherichia Coli* Yang Diisolasi Dari Berbagai Specimen Klinis. *Jurnal Kedokteran Trisakti*, pp. 122-126.

Nurani, L. W., Soleha, T. U. and Ramadhian, M. R. 2018. 'Potensi 7-O-Butylnaringenin Sebagai Antibakteri pada Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)', *Majority*, pp. 182–186.

Obidike IC *et al*, 2010. The Anti-Inflammatory And Antinociceptive Properties Of The Chloroform Fraction From *Phyllanthus niruri, L* Plant Is Mediated Via The Peripheral Nervous System. *J Dietary Suppl*; 7: 341–350.

Okoli, C. O. *et al*, 2010. 'Evaluation Of Antidiabetic Potentials of *Phyllanthus niruri, L.* In Alloxan Diabetic Rats', *African Journal of Biotechnology*, pp. 248–259.

Putri I.A, Faisal, Risandiansyah R. 2018. 'Efek Daya Hambat Kombinasi Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri, L.)* dengan Antibiotik Amoksisilin, Kloramfenikol dan Kotrimoksazol terhadap Bakteri *Eschericia coli* dan *Staphylococcus aureus*'; Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang..

Rao, R., Kaur, S.P.,& Nanda, S.R. 2013. *Amoxicillin*: A Broad Spectrum Antibiotic. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, pp. 37

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Robinson, T. 2000. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Bandung* :ITB, pp 38-40.

Rostinawati T. 2009. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L.*). Terhadap *Escherichia Coli*, *Salmonella Thyphi*, Dan *Staphylococcus Aureus* Dengan Metode Difusi Agar. Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran.

Sarker, S.D., Latif, Z., dan Gray, A.I., 2006. *Natural Product Isolation* 2nd edition. Humana Press, New Jersey, USA.

Sari P.D.W., Airlangga H., Risandiansyah R. 2019. Efek Penambahan Fraksi Semi Polar (F1-F7) Ekstrak Metanolik *Phyllanthus niruri L.* terhadap Daya Hambat *Amoxicillin dan Chloramphenicol* pada *Staphylococcus aureus* atau *Eschericia coli*, Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Sheldon, A.T., 2005. Antibiotic resistance: a survival strategy. Clin. Lab. Sci. Summer. 18, 170–180.

Silvera Devi SAP. 2015. Optimalisasi pH Produksi Enzim Selulase dari Bakteri Endofitik *Pseudomonas stutzeri* LBKURCC45, *Pseudomonas cepacia* LBKURCC48 DAN *Pseudomonas stutzeri* LBKURCC59. JOM FMIPA Unri. pp 199–204.

Silvian *et al*, 2012. 'Pola Sensitivitas In Vitro *Salmonella Typhi* Terhadap Antibiotik Kloramfenikol, Amoksisilin' Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Pp. 25–34.

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id

University of Islam Malang
REPOSITORY

Singh, A. K. *et al.* (2018) 'Antifungal Activity of an Alkaloid Allosecurinine against Some Fungi Antifungal Activity of an Alkaloid Allosecurinine against Some Fungi', 8093.

Susilo W.A., Fadli Z., Risadiansyah R. 2019. Efek Penambahan Fraksi Semi Polar Ekstrak Metanolik Herba *Phyllanthus niruri, L.* terhadap Daya Hambat Amoxicillin dan Chloramphenicol pada *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli. Malang*; Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

Svehla, G. 1990. *Vogel : Buku teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro,* Jakarta: Kalman Media Pustaka.

Thyagarajan SP *et al*. 1988. Effect of *Phyllanthus amarus* on Chronic Carriers of Hepatitis B Virus. Lancet 332: 764–766.

Witzky, A., Tollerson, R. and Ibba, M. 2019. 'Translational Control Of Antibiotic Resistance', *Open Biology*, pp. 48-56.

Yenn, T. W. *Et Al.* 2017. 'Stigmasterol: an Adjuvant for Beta Lactam Antibiotics against Beta-Lactamase Positive Clinical Isolates', *Steroids*. Elsevier, 128(November), Pp. 68–71.

Ziaei-Darounkalaei, N. *et al*, 2016. 'AZDAST The New Horizon in Antimicrobial Synergism Detection', *MethodsX*. Elsevier B.V, pp. 43–52.

© Hak Cipta Milik UNISMA

repository.unisma.ac.id