

**FORMULASI DAN PENGARUH *ORALLY DISSOLVING FILM*
EKSTRAK DAUN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*) UNTUK
MENSTIMULASI PROBIOTIK *Bifidobacterium longum* DALAM
MENGHAMBAT *Escherichia coli***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi (S.Farm.)
di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

VIO AGISTER RISANLI

08061282025057

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Formulasi dan Pengaruh *Orally Dissolving Film* Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk Menstimulasi Probiotik *Bifidobacterium longum* dalam Menghambat *Escherichia coli*

Nama Mahasiswa : Vio Agister Risanli

NIM : 08061282025057

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Januari 2024, serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 12 Januari 2024

Pembimbing :

1. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

Pembahas :

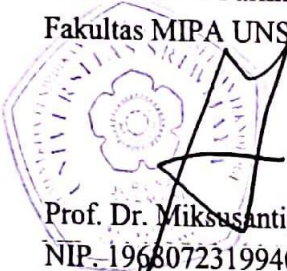
1. Prof. Hermansyah, M.Si., Ph.D.
NIP. 197111191997021001

(.....)

2. apt. Indah Solihah, M.Sc.
NIP. 198803082019032015

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi,
Fakultas MIPA UNSRI


Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Formulasi dan Pengaruh *Orally Dissolving Film* Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk Menstimulasi Probiotik *Bifidobacterium longum* dalam Menghambat *Escherichia coli*

Nama Mahasiswa : Vio Agister Risanli

NIM : 08061282025057

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan panitia sidang ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Februari 2024, serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 20 Februari 2024

Ketua :

1. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

Anggota :

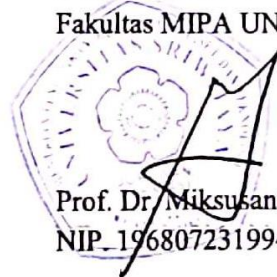
1. Prof. Hermansyah, M.Si., Ph.D.
NIP. 197111191997021001

(.....)

2. apt. Indah Solihah, M.Sc.
NIP. 198803082019032015

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi,
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Vio Agister Risanli

NIM : 08061282025057

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 22 Februari 2024

Penulis,



Vio Agister Risanli

NIM. 08061282025057

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Vio Agister Risanli
NIM : 08061282025057
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Formulasi dan Pengaruh *Orally Dissolving Film* Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk Menstimulasi Probiotik *Bifidobacterium longum* dalam Menghambat *Escherichia coli*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media atau memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 22 Februari 2024

Penulis,



Vio Agister Risanli

NIM. 08061282025057

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Ayah, Ibu, Ayuk, Adik, Keluarga besar, teman seperjuangan, dan almamater kebanggaan yang selalu memberikan semangat dan doa.

“Niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantara Mu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. Dan Allah Maha mengetahui apa yang kamu kerjakan”

(QS. Al-Mujadalah: 11)

“Maka ingatlah kepada Ku. Aku pun akan ingat kepada Mu. Bersyukurlah kepada Ku, dan janganlah kamu ingkar (nikmat) kepada Ku”

(QS. Al-Baqarah: 152)

“Tiada kekayaan yang lebih utama daripada akal. Tiada keadaan lebih menyedihkan daripada kebodohan. Tiada warisan yang lebih baik daripada pendidikan. Dan tiada pembantu yang lebih baik daripada musyawarah”

(Ali bin Abi Thalib)

Motto:

Hargai setiap proses, lakukan yang terbaik, biarkan takdir membawa Mu, selamat kamu hebat !

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Pengaruh *Orally Dissolving Film* Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk Menstimulasi Probiotik *Bifidobacterium longum* dalam Menghambat *Escherichia coli*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan studi S-1 dengan baik.
2. Kedua orang tuaku, Ayah (Bahori) dan Ibu (Melliyati) yang telah membesarkan, merawat, mendoakan, memberikan semangat, dukungan, perhatian dan kasih sayang sehingga penulis dapat sampai ditahap ini.
3. Saudaraku, Ayuk (Vio Letty Risanli) dan Adik (Vio Meiticha Risanli) yang selalu membantu, menemani, dan mendengarkan cerita sehingga penulis bisa kuat untuk menjalani hari-harinya.
4. Keluarga besarku yang selalu mendoakan, mendukung dan menghargai setiap capaian penulis.
5. Bapak Prof. Dr. Taufik Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi yang telah mengizinkan penggunaan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat berjalan dengan lancar.

6. Ibu apt. Rennie Puspita Novita, M.Farm. Klin. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, dukungan, dan masukan kepada penulis selama menjalani proses perkuliahan.
7. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, mendoakan, memberikan semangat, dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi.
8. Bapak Prof. Hermansyah, M.Si., Ph.D., Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., dan Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc. selaku dosen pembahas dan penguji yang telah bersedia, meluangkan waktu, memberikan masukan dan saran sehingga penulisan skripsi menjadi lebih baik.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu pengetahuan, pengalaman, dan bantuan selama proses perkuliahan.
10. Tim tugas akhirku Annisa Nur Rachma yang sudah berjuang bersama, saling menguatkan, mendukung, dan berbagi tugas sehingga bebannya menjadi lebih ringan.
11. Seluruh staf administrasi Jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Daniel, Kak Tawan, Kak Fitri, Kak Isti dan Kak Ros) yang telah memberikan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan lancar.
12. Sahabatku Sesepe (Wike, Gyntha, dan Fany) yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan telah bertahan bersamaku sampai saat ini dan nanti.
13. Sahabat seperjuangan (Muti, Ayu, Dita, dan Salsa) yang telah membantu, memberi canda tawa, belajar bersama, mendengarkan cerita, dan menerima kekurangan penulis.
14. Teman-teman DPM KM FMIPA, HKMF UNSRI yang telah memberikan kesempatan dan pengalaman berorganisasi.
15. Badan Amil Zakat Nasional yang telah memberikan bantuan beasiswa sehingga dapat meringankan dan bertemu dengan teman-teman hebat lainnya.

16. Tim PKM Maypatch (Dita, Ayu, Elvan, dan Aisyah) sebagai tempat beristirahat ditengah penatnya penelitian dengan semua kelucuan dan keharmonisan kalian.
17. Seluruh mahasiswa farmasi UNSRI yang telah memberikan banyak bantuan, kenangan, dan kebersamaan.
18. Semua pihak yang belum bisa disebutkan satu per satu namun telah banyak membantu dalam menyelesaikan studi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 22 Februari 2024

Penulis,



Vio Agister Risanli

NIM. 08061282025057

**(*Andrographis paniculata*) to Stimulate Probiotic *Bifidobacterium longum* in
Inhibiting *Escherichia coli***

**VIO AGISTER RISANLI
08061282025057**

ABSTRACT

Sambiloto leaf extract (*Andrographis paniculata*) contains secondary metabolites, one of which is flavonoid. Flavonoid have a special compound, quercetin, which has the potential to stimulate probiotic and antibacterial activity. The extract has a bitter taste so that it is formulated in the form of orally dissolving film (ODF) preparation which is expected to cover the bitter taste and provide an attractive appearance. This study aims to determine the effect of ODF preparation of sambiloto leaf extract to stimulate probiotic *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) in inhibiting *Escherichia coli* (*E. coli*). Extraction of sambiloto leaves using 96% ethanol solvent by maceration method. ODF formulation with solvent casting method. Probiotic growth test of *B. longum* with Total Plate Count (TPC) method and antibacterial activity test with paper disc diffusion method. The results of the sambiloto leaf extract obtained had a yield of 13,508%. The results of preparation evaluation obtained formula 2 as the best formula (p value <0,05) with weight uniformity %CV of 2,671%; film thickness $0,102 \pm 0,008$ mm; preparation pH $6,240 \pm 0,026$; percent elongation $22,250 \pm 1,372\%$; folding endurance 443 ± 2 ; disintegration time $16,633 \pm 0,822$ seconds; and uniformity %recovery 100%. The best *B. longum* probiotic growth test results (p value <0,05) were found in the best ODF-stimulated probiotic with a % increase of 22,726%. The antibacterial activity of the combination of probiotic metabolites and the best ODF (p value <0.05) showed a moderate category with an inhibition zone of 7,5 mm. Based on the results of the study, it can be concluded that formula 2 is the best formula that has the potential to stimulate *B. longum* so that it can inhibit *E. coli*.

Keywords: *Bifidobacterium longum*, *Escherichia coli*, orally dissolving film, sambiloto leaf extract

Formulasi dan Pengaruh *Orally Dissolving Film* Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk Menstimulasi Probiotik *Bifidobacterium longum* dalam Menghambat *Escherichia coli*

**VIO AGISTER RISANLI
08061282025057**

ABSTRAK

Ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) mengandung metabolit sekunder salah satunya flavonoid. Flavonoid memiliki senyawa khusus yaitu kuersetin yang berpotensi menstimulasi probiotik dan aktivitas antibakteri. Ekstrak daun sambiloto memiliki rasa pahit sehingga diformulasi dalam bentuk sediaan *orally dissolving film* (ODF) yang diharapkan dapat menutupi rasa pahit dan memberikan tampilan menarik. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh sediaan ODF ekstrak daun sambiloto untuk menstimulasi probiotik *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) dalam menghambat *Escherichia coli* (*E. coli*). Ekstraksi daun sambiloto menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode maserasi. Formulasi ODF dengan metode *solvent casting*. Uji pertumbuhan probiotik *B. longum* dengan metode *Total Plate Count* (TPC) dan uji aktivitas antibakteri dengan metode difusi cakram kertas. Hasil ekstrak daun sambiloto yang didapatkan memiliki rendemen sebesar 13,508%. Hasil evaluasi sediaan didapatkan formula 2 sebagai formula terbaik (p value < 0,05) dengan keseragaman bobot %CV sebesar 2,671%; ketebalan film $0,102 \pm 0,008$ mm; pH sediaan $6,240 \pm 0,026$; persen elongasi $22,250 \pm 1,372\%$; daya tahan lipat 443 ± 2 ; waktu hancur $16,633 \pm 0,822$ detik; dan keseragaman kadar %*recovery* 100%. Hasil uji pertumbuhan probiotik *B. longum* terbaik (p value < 0,05) terdapat pada probiotik yang distimulasi ODF terbaik dengan %peningkatan sebesar 22,726%. Aktivitas antibakteri kombinasi metabolit probiotik dan ODF terbaik (p value < 0,05) menunjukkan kategori sedang dengan zona hambat sebesar 7,5 mm. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan formula 2 sebagai formula terbaik yang berpotensi menstimulasi *B. longum* sehingga dapat menghambat *E. coli*.

Kata kunci: *Bifidobacterium longum*, ekstrak daun sambiloto, *Escherichia coli*, *orally dissolving film*

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tanaman Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>).....	4
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>).....	4
2.1.2 Morfologi Tanaman Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>).....	5
2.1.3 Kandungan Senyawa Kimia.....	5
2.1.4 Efek Farmakologi.....	6
2.2 Ekstraksi.....	7
2.3 Prebiotik.....	8
2.4 Bakteri Probiotik <i>Bifidobacterium longum</i>	9
2.5 Bakteri <i>Escherichia coli</i>	10
2.6 <i>Orally Dissolving Film</i>	11
2.7 Bahan <i>Orally Dissolving Film</i>	12
2.7.1 Bahan Aktif Farmasi.....	12
2.7.2 Basis Film.....	12
2.7.3 <i>Plasticizer</i>	13
2.7.4 Surfaktan.....	13
2.7.5 Penstimulasi Saliva.....	13
2.7.6 Zat Pemanis.....	14
2.8 Uraian Bahan.....	14
2.8.1 Pullulan.....	14
2.8.2 Maltodekstrin.....	15
2.8.3 Propilen Glikol.....	15

2.9	Metode Pembuatan <i>Orally Dissolving Film</i>	16
2.10	Uji Pertumbuhan Bakteri	17
2.11	Uji Aktivitas Antibakteri	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		19
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.2	Alat dan Bahan.....	19
3.2.1	Alat	19
3.2.2	Bahan.....	19
3.3	Prosedur Penelitian.....	20
3.3.1	Pengambilan dan Identifikasi Tanaman	20
3.3.2	Preparasi Sampel.....	20
3.3.3	Ekstraksi	20
3.3.4	Skrining Fitokimia	21
3.3.5	Karakterisasi Ekstrak.....	22
3.3.6	Uji Kuantitatif Penentuan Kandungan Flavonoid Total.....	22
3.3.7	Formula <i>Orally Dissolving Film</i>	24
3.3.8	Prosedur Pembuatan Film.....	24
3.3.9	Evaluasi Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	25
3.3.10	Sterilisasi Alat dan Bahan.....	27
3.3.11	Pembuatan Larutan <i>McFarland</i> Standar 0,5.....	27
3.3.12	Persiapan Uji Pertumbuhan Bakteri Probiotik	27
3.3.13	Uji Pengaruh Prebiotik Terhadap Jumlah Probiotik	28
3.3.14	Penentuan Efek Prebiotik	29
3.3.15	Indeks Prebiotik	29
3.3.16	Penyiapan Metabolit Probiotik	30
3.3.17	Uji Aktivitas Metabolit Probiotik terhadap Bakteri <i>Escherichia coli</i>	30
3.3.18	Analisis Data.....	32
BAB IV PEMBAHASAN		33
4.1	Hasil Identifikasi Tanaman Sambiloto	33
4.2	Hasil Ekstrak Etanol Daun Sambiloto.....	33
4.3	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak.....	34
4.4	Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	35
4.5	Hasil Kuantitatif Senyawa Flavonoid dalam Ekstrak	35
4.6	Formulasi Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	36
4.7	Hasil Evaluasi Sediaan <i>Orally Dissolving Film</i>	37
4.7.1	Karakteristik Organoleptik	38
4.7.2	Keseragaman Bobot	38
4.7.3	Ketebalan Film.....	39
4.7.4	pH Sediaan.....	39
4.7.5	Persen Elongasi	40
4.7.6	Daya Tahan Lipat	41
4.7.7	Waktu Hancur	42
4.8	Penentuan Formula <i>Orally Dissolving Film</i> Terbaik	42
4.9	Keseragaman Kadar Formula Terbaik	43
4.10	Hasil Uji Pertumbuhan Probiotik <i>Bifidobacterium longum</i>	43
4.11	Hasil Uji Aktivitas Antibakteri terhadap <i>Escherichia coli</i>	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		51

5.1	Kesimpulan.....	51
5.2	Saran.....	51
	DAFTAR PUSTAKA.....	52
	LAMPIRAN.....	62
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	114

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. (a) Tanaman Sambiloto (b) Daun Sambiloto	4
Gambar 2. Struktur kuersetin	6
Gambar 3. Morfologi <i>Bifidobacterium longum</i>	9
Gambar 4. Morfologi <i>Escherichia coli</i>	10
Gambar 5. Sediaan <i>orally dissolving film</i> ekstrak daun sambiloto	38

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pengaruh flavonoid terhadap mikrobiota usus.....	7
Tabel 2. Kriteria Penentuan Formula Terbaik.....	12
Tabel 3. Monografi pullulan.....	14
Tabel 4. Monografi maltodekstrin.....	15
Tabel 5. Monografi propilen glikol.....	16
Tabel 6. Kriteria Penentuan Aktivitas Antibakteri.....	18
Tabel 7. Formula <i>orally dissolving film</i>	24
Tabel 8. Uji pertumbuhan probiotik <i>Bifidobacterium longum</i>	28
Tabel 9. Pengujian terhadap pertumbuhan bakteri <i>Escherichia coli</i>	31
Tabel 10. Skrining fitokimia ekstrak daun sambiloto.....	34
Tabel 11. Hasil evaluasi sediaan <i>orally dissolving film</i>	37
Tabel 12. Hasil uji pertumbuhan probiotik <i>Bifidobacterium longum</i>	44
Tabel 13. Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap <i>Escherichia coli</i>	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	62
Lampiran 2. Skema Formulasi <i>Orally Dissolving Film</i>	63
Lampiran 3. Skema Uji Pertumbuhan Probiotik	64
Lampiran 4. Skema Uji Aktivitas Antibakteri.....	65
Lampiran 5. Hasil Determinasi Tanaman Sambiloto	66
Lampiran 6. CoA Kuersetin	67
Lampiran 7. CoA Pulullan	68
Lampiran 8. CoA Maltodekstrin.....	69
Lampiran 9. CoA Propilen Glikol	70
Lampiran 10. Sertifikat Bakteri <i>Bifidobacterium longum</i>	71
Lampiran 11. Sertifikat Bakteri <i>Escherichia Coli</i>	72
Lampiran 12. CoA Media <i>MRS Agar</i>	73
Lampiran 13. CoA Media <i>MRS broth</i>	74
Lampiran 14. CoA Media <i>Nutrient Agar</i>	75
Lampiran 15. CoA Media <i>Nutrient broth</i>	76
Lampiran 16. Perhitungan Persentase Rendemen Ekstrak.....	77
Lampiran 17. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak.....	78
Lampiran 18. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	79
Lampiran 19. Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak.....	81
Lampiran 20. Hasil Karakterisasi Ekstrak	82
Lampiran 21. Hasil Evaluasi Sediaan	83
Lampiran 22. Hasil Analisis Data Statistik Evaluasi Sediaan.....	86
Lampiran 23. Dokumentasi Pengujian Evaluasi Sediaan	90
Lampiran 24. Perhitungan Pengenceran TPC	91
Lampiran 25. Perhitungan <i>Total Plate Count (TPC)</i>	93
Lampiran 26. Perhitungan Efek Prebiotik.....	95
Lampiran 27. Perhitungan Indeks Prebiotik.....	96
Lampiran 28. Hasil Analisis Data Statistik TPC	97
Lampiran 29. Dokumentasi Uji Pertumbuhan <i>Bifidobacterium longum</i>	98
Lampiran 30. Hasil Diameter Zona Hambat Terhadap <i>Escherichia Coli</i>	103
Lampiran 31. Hasil Analisis Data Statistik Aktivitas Antibakteri	110
Lampiran 32. Dokumentasi Uji Aktivitas Antibakteri.....	112

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Probiotik adalah mikrobiota hidup, mendukung sistem pencernaan, sistem imunitas, dan kesehatan secara keseluruhan dengan memicu keseimbangan mikrobiota saluran cerna (Ranuh & Hegar, 2020). Salah satu probiotik adalah *Bifidobacterium longum*. Menurut Oedjjono *et al.* (2017) *B. longum* memiliki manfaat diantaranya meningkatkan fungsi pencernaan, menurunkan kolesterol, mengurangi gejala alergi, sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *B. longum* memberi manfaat kesehatan pada inang bila diberikan dalam jumlah yang cukup menunjukkan efek probiotik multifaset (Chen *et al.*, 2021).

Pemberian probiotik *B. longum* menjadi salah satu cara untuk terapi diare dengan memodifikasi flora normal dan meningkatkan imunitas lokal (Maulana, 2020). Salah satu penyebab diare yaitu *Escherichia coli*. Bakteri *E. coli* termasuk flora normal manusia, namun jika jumlahnya terlalu banyak dapat menyebabkan penyakit yang serius (Prasetya *et al.*, 2019). Agen antibakteri seperti bakteri asam laktat dan bakteriosin yang dimiliki probiotik sangat penting dalam menekan pertumbuhan bakteri patogen.

Pertumbuhan probiotik *B. longum* di saluran cerna dapat ditingkatkan dengan pemberian flavonoid (Xiong *et al.*, 2023). Sambiloto (*Andrographis paniculata*) termasuk tanaman potensial yang tinggi kandungan flavonoid total. Flavonoid yang berasal dari ekstrak daun sambiloto akan difermentasi oleh *B. longum* menjadi molekul yang lebih kecil menghasilkan asam laktat sehingga menurunkan nilai pH yang dapat meningkatkan pertumbuhan probiotik (Primurdia

& Kusnadi, 2014). Pemberian ekstrak daun sambiloto secara langsung kurang efektif, karena rasanya yang pahit sehingga masyarakat tidak menyukainya.

Ekstrak daun sambiloto diformulasi dalam bentuk sediaan *orally dissolving film* (ODF) untuk menutupi rasa yang pahit, memberikan tampilan yang menarik, dan meningkatkan penerimaan masyarakat (Zubaydah & Sahumena, 2021). Sediaan ODF adalah sediaan oral yang berbentuk *film* tipis dan terlarut cepat di dalam rongga mulut oleh saliva, tanpa dikunyah dan tidak memerlukan air dalam penggunaannya. Penyerapan terapeutik senyawa dari mukosa mulut memungkinkan obat masuk ke sirkulasi sistemik, sehingga menghindari metabolisme lintas pertama (Gilhotraa, *et al.*, 2014).

ODF sangat cepat terhidrasi atau melekat ketika ditempatkan di lidah atau rongga mulut, karena menggunakan basis film hidrofilik (Zubaydah & Sahumena, 2021). Basis film yang digunakan dalam penelitian ini berupa pullulan dan maltodekstrin. Menurut Swetha & Sirisolla (2022) pullulan larut dalam air, tidak beracun, *biodegradable*, non-karsinogenik, kedap terhadap oksigen, kemampuan adhesi dan pembentukan film yang tinggi, kompatibel dengan darah, fleksibel, menjadi perekat dan pengikat yang baik. Maltodekstrin dapat membentuk film yang kokoh, cepat berdifusi dan larut dalam air sehingga kombinasi pullulan dan maltodekstrin menghasilkan sifat fisikokimia dan mekanik yang lebih baik untuk meningkatkan efek terapeutik (Shah *et al.*, 2022).

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian dengan judul formulasi dan pengaruh *orally dissolving film* ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) untuk menstimulasi probiotik *Bifidobacterium longum* dalam menghambat *Escherichia coli*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi ekstrak daun sambiloto terhadap sifat fisik sediaan *orally dissolving film* ?
2. Bagaimana pengaruh sediaan *orally dissolving film* terbaik terhadap pertumbuhan *Bifidobacterium longum* ?
3. Bagaimana aktivitas antibakteri dari kombinasi metabolit probiotik *Bifidobacterium longum* dan sediaan *orally dissolving film* terbaik dalam menghambat bakteri *Escherichia coli* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi ekstrak daun sambiloto terhadap sifat fisik sediaan *orally dissolving film*.
2. Menentukan pengaruh *orally dissolving film* terbaik terhadap pertumbuhan *Bifidobacterium longum*.
3. Menentukan aktivitas antibakteri dari kombinasi metabolit probiotik *Bifidobacterium longum* dan sediaan *orally dissolving film* terbaik dalam menghambat bakteri *Escherichia coli*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian diharapkan dapat memberikan informasi terkait formula dan efektivitas dari *orally dissolving film* ekstrak daun sambiloto dalam menstimulasi probiotik *Bifidobacterium longum* dan menghambat bakteri *Escherichia coli*, serta hasil penelitian sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Afriani, N., Yusmarini, & Pato, U. (2017). Aktivitas Antimikroba *Lactobacillus plantarum* 1 yang Diisolasi dari Industri Pengolahan Pati Sagu Terhadap Bakteri Patogen *Escherichia coli* FNCC-19 dan *Staphylococcus aureus* FNCC-15. *JOM FAPERTA*, 4(2): 1-12.
- Agustien, G. S., & Sucitra, S. F. (2021). Effect of Different Extraction Method on Total Flavonoid Contents of *Sansevieria trifasciata* P. Leaves Extract, *Jurnal Farmasi Galenika*, 7(2), 143–150.
- Agustina, T. M. (2023). *Aktivitas Prebiotik Tepung Ubi Jalar Ungu (Ipomoea batatas L.) terhadap Lactobacillus plantarum dalam Menghambat Pertumbuhan Escherichia coli*. Universitas Sriwijaya.
- Ahmed, H. A. M. (2022). Manufacturing Techniques of Orally Dissolving Film (ODFS). *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*, 10(1): 22-41.
- Alowais, M. A., & Selim, M. A. E. (2019). Knowledge, attitude, and practices regarding dietary supplements in Saudi Arabia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(2): 365-372.
- Aminah, Tomayahu, N., & Abidin, Z. (2020). Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.) dengan Metode Spektrofotometer UV-Vis. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2): 226-230.
- Anusha, N., Kumar, P. M. R., & Ravi, B. (2022). A Review on Pullulan. *International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science*, 4(3): 1008-1030.
- Astriani, R., & Feladita, N. (2022). Perhitungan Angka Lempeng Total (ALT) Bakteri pada Jamu Gendong Beras Kencur yang Beredar di Pasar Tradisional Way Kandis dan Pasar Tempel Way Halim. *Jurnal Analisis Farmasi*, 7(2): 175-184.
- Ayad, A. A., El-Rab, D. A. G., Ibrahim, S. A., Williams, L. L. (2020). Nitrogen Sources Eect on *Lactobacillus reuteri* Growth and Performance Cultivated in Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) By-Products. *Fermentation*, 6(64): 1-10.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods For in Vitro Evaluating Antimicrobial Activity : A Review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(1): 71-79.
- Bartzatt, R., Cirillo, S. L. G., Cirillo, J. D. (2013). Antibacterial Derivatives of Ciprofloxacin to Inhibit Growth of Necrotizing Fasciitis Associated Penicillin Resistant *Escherichia coli*. *Journal of Pharmaceutics*, 1(1): 1-7.

- Bharkatiya, M., Nema, R. K., & Bhatnagar, M. (2010). Deveploment and Characterization of Transdermal Patches of Metaprolol Tartrate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3(2): 130-134.
- Budden, K. F., *et al.* (2023). Probiotic *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* Protects against Cigarette Smoke-Induced Inflammation in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(252): 1-12.
- Chen, J., Chen, X., & Ho, C. L. (2021). Recent Development of Probiotic Bifidobacteria for Treating Human Diseases. *Frontiers in Biogineering and Biotechnology*, 9(1): 1-17.
- Cisneros, J. M. A., *et al.* (2023). Prebiotics in Global and Mexican Fish Aquaculture: A Review, *Animals*, 13(1): 1-21.
- Cupone, I. E., Sansone, A., Marra, F., Giori, A. M., & Jannini, E. A. (2022). Orodispersible Film (ODF) Platform Based on Maltodextrin for Therapeutical Applications. *Pharmaceutics*, 14(1): 1-17.
- Darusman, F., Ramadhan, M. S., & Lantika, U. A. (2023). Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Orally Dissolving Film Tamsulosin Hidroklorida, *JIF Farmasyifa*, 6(1): 29-40.
- Datta, F. U., Daki, A. N., Benu, I., Detha, A. I. R., Foeh, N. D. F. K., & Ndaong, N. A. (2019). Uji Aktivitas Antimikroba Bakteri Asam Laktat Cairan Rumen terhadap Pertumbuhan *Salmonella Enteritidis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, dan *Staphylococcus aureus* Menggunakan Metode Difusi Sumur Agar, Prosiding Seminar Nasional VII Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana Swiss Bel-inn Kristal Kupang.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Pedoman Penerapan Formularium Nasional*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Dewi, I. K., Lestari, T., & Rofi'ah. (2015). Formulation and Physical Test of Ethanolic Extract Sambiloto Leaves (*Andrographis paniculata*) Oinment. *Journal of Medicine and Health*, 6(2): 56-60.
- Diarti, M. W., Tatontos, E. Y., & Turmuji, A. (2016). Larutan Pengencer Alternatif NaCl 0,9% dalam Pengecatan Giemsa pada Pemeriksaan Morfologi Spermatozoa. *Jurnal Kesehatan Prima*, 10(2): 1709-1716.
- Elshafeey, A. H., & El-Dahmy, R. M. (2021). Formulation and Development of Oral Fast-Dissolving Films Loaded with Nanosuspension to Augment Paroxetine Bioavailability: In Vitro Characterization, Ex Vivo Permeation,

and Pharmacokinetic Evaluation in Healthy Human Volunteers. *Pharmaceutics*, 13(1): 1-25.

- Farhan, A. (2022). *Optimasi Orally Dissolving Film Ekstrak Daun Sungkai (Peronema canescens) Menggunakan Pullulan dan Maltodekstrin Sebagai Film Forming Agent dengan Response Surface Method*. Universitas Sriwijaya.
- Fardiyah, Q., Ersam, T., Suyanta, Slamet, A., Suprpto, Kurniawan, F. (2020). New Potential and Characterization of *Andrographis paniculata* L. Ness Plant Extracts as Photoprotective Agent, *Arabian Journal of Chemistry*. 1(1): 1-10.
- Galgatte, U. C., Khanchandani, S. S., Jadhav, Y. G., & Chaudhari, P. D. (2013). Investigation Of Different Polymers, Plasticizers and Superdisintegrating Agents Alone And In Combination For Use In The Formulation Of Fast Dissolving Oral Films. *International Journal of PharmTech Research*, 5(4): 1465-1472.
- Gayathiri, E., Bharathi, B., & Priya, K. (2018). Study of The Enumeration of Twelve Clinical Important Bacterial Populations at 0,5 McFarland Standard. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*, 6(2): 880-894.
- Gilhotraa, R. M., Ikrama, M., Srivastavaa, S., Gilhotrab, N. (2014). A Clinical Perspective on Mucoadhesive Buccal Drug Delivery Systems. *The Journal of Biomedical Research*, 28(2): 81-97.
- Halimatushadyah, E., & Yuliana, A. (2023). Analysis of Flavonoid Levels and Total Phenolics From Bungur Leaf Extract (*Lagerstroemia speciosa*) Against Antioxidant Activity. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 14(2): 171-183.
- Hartesi, B., Sagita, D., & Qalbi, H. R. (2020). Perbandingan Basis Salep Hidrokarbon dan Absorpsi Terhadap Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Bromelin dari Bonggol Nanas. *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(2): 269-279.
- Hartono, C., Muthiadin, Z., & Bakri. (2012). Daya Hambat Sinbiotik Ekstrak Inulin Bawang Merah (*Allium cepa* L.) dengan Bakteri *Lactobacillus acidophilus* terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Bionature*, 13(1): 31-41.
- Hidayat, R., & Wulandari, P. (2021). Methods of Extraction: Maceration, Percolation and Decoction. *Eureka Herba Indonesia*, 2(1): 68-74.
- Hita, I. P. G. A. P., Setiawan, P. Y., Septiari, I. G., & Putra, I. G. N. A. W. W. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees Terhadap *Propionibacterium acnes*. *MEDFARM: Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 11(1): 115-126.

- Hong, L., Kim, W., Lee, S., Kang, S., Choi, Y., & Cho, C. (2019). Pullulan Nanoparticles as Prebiotics Enhance the Antibacterial Properties of *Lactobacillus plantarum* Through the Induction of Mild Stress in Probiotics. *Frontiers in Microbiology*, 10(1): 142-153.
- Hossain, M. S., Urbi, Z., Sule, A., & Rahman, K. M. H. (2014). *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology. *The Scientific World Journal*, 1(1): 1-28.
- Intharuksa, A., Arunotayanun, W., Yoo-in, W., & Sirisa-ard, P. (2022). A Comprehensive Review of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees and Its Constituents as Potential Lead Compounds for COVID-19 Drug Discovery. *Molecules*, 27(1): 1-34.
- Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, M. I., Jabeen, F., & Khan, A. (2016). Orally Disintegrating Films: A Modern Expansion in Drug Delivery System. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(1): 537-546.
- Jimenez, F. V. B. (2023). Films for Wound Healing Fabricated Using a Solvent Casting Technique. *Pharmaceutics*, 15(1): 1-27.
- Karki, S., Kim, H., Na, S., Shin, D., Jo, K., & Lee, J. (2016). Thin Films as an Emerging Platform for Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1): 559-574.
- Karmilah *et al.* (2023). Aktivitas Antibakteri Rimpang Meistera chinensis terhadap Bakteri Staphylococcus aureus ATCC 25023 dan Escherichia coli ATCC 35218 Secara Difusi Agar, *Biota: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 8(1): 10-18.
- Ketul, P., Patel, K. R., Patel, M. R. (2013). Fast Dissolving Films: A Novel Approach to Oral Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, 4(2): 655-661.
- Khayrah, U., Prangdimurti, E., & Nuraida, L. (2022). Karakteristik dan Evaluasi Prebiotik Tepung Biji Cempedak (*Artocarpus champeden*), *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia (JIPI)*, 27(2): 248-254.
- Khoiriyah, A., Sumardi, Busman, H. (2022). Identifikasi dan Patogenesitas *Escherichia coli* dari Swab Kloaka Ayam. *Jurnal Ilmiah Peternakan Terpadu*, 10(3): 323-332.
- Kokate, S., Wais, M., Kesarkar, A., Angane, P. (2022). Mouth Dissolving Film: Innovations in Formulation and Technology. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*, 23(4): 492-505.
- Kornelia, N. (2023). Optimasi Gelling Agent pada Sediaan Gel Ekstrak Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burn. f.) Ness) Sebagai Penyembuh Luka pada Tikus Jantan Galur Wistar. Universitas Sriwijaya.

- Liong, M. (2015). *Beneficial Microorganisms in Medical and Health Application*. Springer International Publishing.
- Mandeep, K., Rana, A. C., & Nimrata, S. (2013). Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2(1): 14-24.
- Maran, B. A. V., Iqbal, M., Gangadaran, P., Ahn, B., Rao, P. V., & Shah, M. D. (2022). Hepatoprotective Potential of Malaysian Medicinal Plants: A Review on Phytochemicals, Oxidative Stress, and Antioxidant Mechanisms. *Molecules*, 27(1): 1-19.
- Maulana, M. S. (2020). Probiotik sebagai Pencegahan Reinfeksi Pasien dengan *Antibiotic Associated Diarrhe*. *Jurnal Analisis*, 47(9): 694-697.
- Mikusanti, Ahmadi, A., Syndi, N. K., Basir, D., & Yohandini, H. (2023). Sancaco Coffe Syinbiotic (Probiotic and Prebiotic) and Antibacterial Assay Against *Escherichia coli*. *Jurnal Riset Rumpun Kesehatan (JURRIKES)*, 2(1): 1-17.
- Mikusanti, Saputra, H., Sandi, S., Hermansyah. (2016). The Effect of *Lactobacillus acidophilus* and Chito–Oligosaccharide on Antibacterial Activity and Organic Acid Production. *Indonesia Journal of Fundamental and Applied Chemistry*, 1(1): 29-35.
- Milind, L., Santosh, P., Zaki, T., & John, D. (2013). Polymer Based Wafer Technology: A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 4(6): 1060-1074.
- Mokarram, R. R., Mortazavi, S. A., Najafi, M. B. H., & Shahidi, F. (2009). The Influence of Multi Stage Alginate Coating on Survivability of Potential Probiotic Bacteria in Simulated Gastric and Intestinal Juice. *Food Research International*, 42(1): 1040-1045.
- Mukhirani. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7(2): 361-366.
- Nadia, A. B., Jannah, S. N., & Purwantisari, S. (2020). Isolation and characterization of lactic acid bacteria from *Apis mellifera* stomach and their potential as antibacterial using in vitro test against growth of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhimurium*. *NICHE Journal of Tropical Biology*, 3(1): 35-44.
- Naik T. S., Khale, A., Kanekar, H. (2014). Evaluation of Mouth Dissolving Films: Physical and Chemical Methods. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research (eIJPPR)*, 4(1): 62-65.
- Noval, Yuwindry, I., Syahrina, D. (2019). Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Bundung Plants Extract by Dilution Method, *Jurnal Surya Medika*. 5(1): 143-154.

- Nugroho, A., Rahardianingtyas, E., Putro, D. B. W., & Wianto, R. (2016). Pengaruh Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) terhadap Daya Bunuh Bakteri *Leptospira* sp. *Media Litbangkes*, 26(2): 77-84.
- Oedjijono, Kusharyati, D. F., Hendrati, P. M. (2017). *Aktivitas Penghambatan Bakteriosin Bifidobacterium spp. Terhadap Bakteri Multi Drugs Resistant (MDR) Escherichia coli dan Klabsiella pneumonia*, Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan di Purwokerto.
- Pandey, J., Saini, V. K., Tiwari, S., & Raja, W. (2019). A Study of Antibacterial Activity of *Andrographis paniculata* Leaf and Stem Bark Extracts Against Some Clinical Pathogenic Bacteria's. *Asian Journal of Research in Biological and Pharmaceutical Sciences*, 7(3): 65-70.
- Panta, G., Richardson, A. K., Shaw, I. C., Chambers, S., Coope, P. A. (2019). Effectiveness of Steam Sterilization of Reusable Medical Devices in Primary and Secondary Care Public Hospitals in Nepal and Factors Associated with Ineffective Sterilization: A Nation-Wide Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, 14(11): 1-14.
- Parikh, A., Agarwal, S., Raut, K. (2014). A Review on Application of Maltodextrin in Pharmaceutical. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 4(4): 67-74.
- Peirano, V., Bianco, M. N., Navarro, A., Schelotto, F., Varela, G. (2018). Diarrheagenic *Escherichia coli* Associated with Acute Gastroenteritis in Children from Soriano, Uruguay. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 1(1): 1-8.
- Prabhjot, K. & Rajeev, G. (2018). Oral Dissolving Film: Present and Future Aspects. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 8(6): 373-377.
- Prasetya, Y. A., Winarsih, I. Y., Pratiwi, K. A., Hartono, M. C., & Rochimah, D. N. (2019). Deteksi Fenotipik *Escherichia coli* Penghasil *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBLs) pada Sampel Makanan di Krian Sidoarjo. *Life Science*, 8(1): 75-85.
- Prihatini, R., Bachtar, A., Syarif, A., & Masyurdin. (2020). Morphology Character and Andrographolide Quantifications on Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.) Nees), *Bioscience*. 4(1): 109-115.
- Primurdia, E. G., & Kusnadi, J. (2014). Aktivitas Antioksidan Minuman Probiotik Sari Kurma (*Phoenix dactilyfera* L.) dengan Isolat *L. Plantarum* dan *L. casei*, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2(3): 98-109.

- Puspitasari, A. D., & Prayogo, L. S. (2016). Pengaruh Waktu Perebusan Terhadap Kadar Flavonoid Total Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Inovasi Teknik Kimia*, 1(2): 104-108.
- Putra, R. P. (2020). Potensi Prebiotik Tepung Pisang yang Dimodifikasi Menggunakan Pemanasan Autoklaf Dilanjutkan dengan Retrogradasi. *Jurnal Pendidikan Teknologi Pertanian*, 6(2): 349-360.
- Putri, A. N., & Fitriah, R. (2019). Formulation and Optimization of Bisoprolol Fumarate Orally Fast Dissolving Film with Combination of HPMC E15 and Maltodextrin as Matrix Polymers. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology (IJPST)*, 1(1): 42-51.
- Rabetafika, H. N., Razafindralambo, A., Ebenso, B., & Razafindralambo, H. L. (2023). Probiotics as Antibiotic Alternatives for Human and Animal Applications. *Encyclopedia*, 3(1): 561-581.
- Rajat, P., Ravi, S., Pravin, S., & Darwhekar. (2019). A Review on Mouth Dissolving Film. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(6): 206-210.
- Ramadhan, M. S., & Lantika, U. A. (2022). Kajian Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF). *Jurnal Riset Farmasi Unisba Press.*, 2(2): 89-96.
- Ranuh, R., & Hegar, B. (2020). *Bifidobacterium* dan Kesehatan Saluran Cerna pada Anak. *Sari Pediatri*, 22(3): 190-196.
- Rawat, S., Derle, D. V., Fukte, S. R. & Shinde, P. R.. (2014). Superdisintegrants: an Overview. *WJPPS*, 3(5): 263-278.
- Reveny, J., Tanuwijaya, J., & Remalya, A. (2017). Formulation of Orally Dissolving Film (ODF) Metoclopramide Using Hydroxy Propyl Methyl Cellulose and Polyvinyl Alcohol with Solvent Casting Method. *International Journal of ChemTech Research*, 10(1): 316-321.
- Riva, A., Ronchi, M., Petrangolini, G., Bosisio, S., & Allegrini, P. (2018). Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 1(1): 1-9.
- Rolfe, M. D. *et al.* (2012). Lag Phase Is a Distinct Growth Phase That Prepares Bacteria for Exponential Growth and Involves Transient Metal Accumulation. *J. Bacteriol*, 194(3): 686-701.
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Rusman, A. *et al.* (2023). Karakterisasi Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Burn f Ness) dan Pegagan (*Centella asiatica* (I) Urban). *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 5(2): 164-171.

- Sapiun, Z., Pangalo, P., Imran, A. K., Wicita, P. S., & Daud, R. P. A. (2020). Determination of Total Flavonoid Levels of Ethanol Extract Sesewanua Leaf (*Clerodendrum Fragrans* Wild) With Maceration Method Using UV-Vis Spectrofotometry. *Pharmacognosy Journal*, 12(2): 356-360.
- Shah, K. A., *et al.* (2022). Development and Characterizations of Pullulan and Maltodextrin-Based Oral Fast-Dissolving Films Employing a Box- Behnken Experimental Design. *Materials*, 15(1): 1-19.
- Shaher, S. A. A., Mihailescu, F., & Amuzescu, B. (2023). Aspartame Safety as a Food Sweetener and Related Health Hazards. *Nutrients*, 15(1): 1-28.
- Shi, S., Zhang, Q., Sang, Y., Ge, S., Wang, Q. Wang, R., & He, J. (2022). Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S Improves Cognitive Functions in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 15(51): 1-15.
- Shurthi, B., Saicharan, M., Mamatha, A., Dhurke, R. (2019). Oral Fast Disintegrating Film of Alfuzosin HCl. *International Journal of Recent Scientific Research*, 10(12): 36577-36581.
- Sivananthan, M., & Elamaran, M. (2013). Medicinal and pharmacological properties of *Andrographis paniculata*. *International Journal of Biomolecules and Biomedicine (IJBB)*, 3(2): 1-12.
- Soegijanto, S. (2016). *Kumpulan Penyakit Tropis dan Infeksi di Indonesia Jilid 7*. Airlangga University Press.
- Suhanah, R. A., Suryelita, & Mulia, M. (2022). Isolasi, Uji Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Jamur Endofit Bunga Sambilotto (*Andrographis paniculata*). *Chemistry Journal of Universitas Negeri Padang*, 11(3): 22-25.
- Sujana, I.G. A., Antara, N. S., Gunam, I. B. W. (2020). Skrining Isolat Bakteri Asam Laktat Penghasil Bakteriosin yang Diisolasi dari Asinan Rebung Bambu Tabah dan Ketahanannya terhadap Panas. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, 8(4): 615-626.
- Sumampouw, O. (2019). *Mikrobiologi Kesehatan*. Deepublish.
- Sundari, S., & Fadhlani. (2019). Uji Angka Lempeng Total (ALT) pada Sediaan Kosmetik Lotion X di BBPOM Medan. *Jurnal Biologica Samudra*, 1(1): 25-33.
- Swetha, M., & Sirisolla, J. D. (2022). A Comprehensive Review On Orally Dissolving Film Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 13(5): 507-515.

- Thakur, V. K., & Thakur, M. T. (2015). *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, Biodegradable Polymers (Vol. 3), John Wiley & Sons, London, UK.
- Thonte, S. S., Bachipale, R. R., Pentewar, R. S., Gholve, S. B., Bhusnure, O. G. (2017). Formulation and Evaluation of Oral Fast Dissolving Film of Glibenclamide, *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*, 10(4): 15-39.
- Triyono, A., Andriansyah, R. C., Luthfiyanti, R., Rahman, T. (2017). Development of Modified Starch Technology (Maltodextrin) from Commercial Tapioca on Semi Production Scale Using Oil Heater Dextrinator. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, 1(1): 1-9.
- Ulfah, N. F., Erina, & Darniati. (2017). Isolasi dan Identifikasi *Escherichia coli* pada Ayam Panggang di Beberapa Rumah Makan di Kecamatan Syiah Kuala Kota Banda Aceh. *JIMVET*, 1(3): 383-390.
- Utomo, S. B., Fujiyanti, M., Lestari, W. P., & Mulyani, S. (2018). Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa C-4-Metoksifenilkaliks 4 Resorsinarena Termomodifikasi Hexadecyltrimethylammonium-Bromide Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*, 3(3): 201-209.
- Valdiani A., Kadir, M. A., Tan, S. G., Talei, D., Abdullah, M. P., & Nikzad, S. (2012). Nain-e Havandi *Andrographis paniculata* Present Yesterday, Absent Today: A Plenary Review on Underutilized Herb of Iran's Pharmaceutical Plants. *Mol Biol Rep*, 39(1): 5409–5424.
- Verma, H., Negi, M., Mahapatra, B., Shukla, A., & Paul, J. (2019). Evaluation of an Emerging Medicinal Crop *Kalmegh* [*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Wall. Ex. Nees] for Commercial Cultivation and Pharmaceutical & Industrial Uses: A Review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(4): 835-848.
- Vila, M. M. D. C., Tardelli, E. R., Chaud, M. V., Tubino, M., & Balcao, V. M. (2014). Development of a Buccal Mucoadhesive Film for Fast Dissolution: Mathematical Rationale, Production and Physicochemical Characterization. *Drug Delivery*, 21(7): 530-539.
- Wahyuni, R., Guswandi, & Rivai, H. (2014). Pengaruh Cara Pengeringan dengan Oven, Kering Angin dan Cahaya Matahari Langsung terhadap Mutu Simplisia Herba Sambiloto. *Jurnal Farmasi Higea*, 6(2): 126-133.
- Wanja, D. W., Mbuthia, P. G., Waruiru, R. M., Bebora, L. C., Ngowi, H. A., & Nyaga, P. N. (2020). Antibiotic and Disinfectant Susceptibility Patterns of Bacteria Isolated from Farmed Fish in Kirinyaga County, Kenya, *Hindawi International Journal of Microbiology*, 1(1): 1-8.

- Weitzel, M. L. J., *et al.* (2021). Improving and Comparing Probiotic Plate Count Methods by Analytical Procedure Lifecycle Management. *Frontiers in Microbiology*, 12(1): 1-17.
- Winastri, N. L. A. P., Muliastri, H. & Hidayati, E. (2020). Aktivitas Antibakteri Air Perasan dan Rebusan Daun Calincing (*Oxalis corniculata* L.) terhadap *Streptococcus mutans*. *Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati*, 19(1): 223-233.
- Xiong, H., Lin, S., Chen, L., Ouyang, K., & Wang, W. (2023). The Interaction Between Flavonoids and Intestinal Microbes : A Review. *Foods*, 12(1): 1-34.
- Yeung, T. W., Ucok, E. F., Tiani, K. A., Mc Clements, D. J., & Sela, D. A. (2016). Microencapsulation in Alginate and Chitosan Microgels to Enhance Viability of *Bifidobacterium longum* for Oral Delivery. *Frontiers in Microbiology*, 7(1): 1-11.
- Yufariani, N. K. (2022). *Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Papasan (Coccinia grandis) Terhadap Kemampuan Probiotik Lactobacillus bulgaricus dalam Menghambat Pertumbuhan Escherichia coli*. Universitas Sriwijaya.
- Zapata, A., & Arcos, S. R. (2015). A Comparative Study of McFarland Turbidity Standards and the Densimat Photometer to Determine Bacterial Cell Density. *Current Microbiology*, 1(1): 1-6.
- Zhang, Z., *et al.* (2018). Caffeic Acid Ameliorates Colitis in Association with Increased. *Oncotarget*, 7(22): 31790-31799.
- Zubaydah, W. O. S., & Sahumena, M. H. (2021). Fast Dissolving Oral Film Salbutamol Sulfat dengan Menggunakan Polimer HPMC. *Indonesian. J. Chemom. Pharm. Anal.*, 1(3): 133-142.