

## AKTIVITAS EKSTRAK DAUN DADANGKAK *Hydrolea spinosa L* TERHADAP BAKTERI *Salmonella typhi* SEBAGAI ANTIBAKTERI

I Ketut Purnama putra<sup>1\*</sup>, Putri Vidiyasari Darsono<sup>1</sup>, H. Ali Rakhman Hakim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Sari Mulia, Indonesia

\*Korespondensi: [iketutpurnamaputra12@gmail.com](mailto:iketutpurnamaputra12@gmail.com)

Diterima: 17 November 2022

Disetujui: 27 April 2023

Dipublikasikan: 27 April 2023

**ABSTRAK.** Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang saat ini masih menjadi masalah serius. Indonesia demam tifoid menempati urutan ketiga dengan 41.081 kasus pasien inap dan 274 kematian. Pengobatan yang digunakan untuk demam tifoid yaitu antibiotik kloramfenikol, namun saat ini banyak terjadi resistensi terhadap antibiotik tersebut salah satunya adalah bakteri *Salmonella typhi*. Sehingga perlu penemuan obat alternatif antibakteri untuk mengatasi demam tifoid. Terapi non farmakologi yang digunakan adalah ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Jenis penelitian yang digunakan adalah *True Experimental* dengan desain penelitian *Posttest-only Control Group*. Skrining aktivitas antibakteri ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) terhadap *Salmonella typhi* menggunakan metode difusi sumuran dan penentuan Konsentrasi Hambat Minimum dan Konsentrasi Bunuh Minimum menggunakan metode dilusi kemudian dianalisis menggunakan *Kruskal-Wallis Test* dan *Mann Whitney Test*. Hasil analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dengan *p value* 0,007 pada *Kruskal-Wallis Test* dan pada *Man Whitney Test* menunjukkan *p value* 0,025. Ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) tidak memiliki kemampuan daya bunuh terhadap *Salmonella typhi*. Ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi* dengan nilai Konsentrasi Hambat Minimum sebesar 500 mg/ml.

**Kata kunci:** Antibakteri, *Hydrolea Spinosa L*, Konsentrasi Hambat Minimum, Konsentrasi Bunuh Minimum

**ABSTRACT.** Typhoid fever is an infectious disease which is still a serious problem. In Indonesia, typhoid fever ranks third with 41,081 cases of hospitalized patients and 274 deaths. The treatment used for typhoid fever is chloramphenicol antibiotics, but currently there is a lot of resistance to these antibiotics, one of which is the bacterium *Salmonella typhi*. So it is necessary to find alternative antibacterial drugs to treat typhoid fever. The non-pharmacological therapy used was extract of dadangkak leaf (*Hydrolea spinosa L*) which has antibacterial activity. The type of research used is *True Experimental* with a *Posttest-only Control Group* research design. Screening of antibacterial activity of extracts of dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) leaves against *Salmonella typhi* using well diffusion method and determination of Minimum Inhibitory Concentration and Minimum Killing Concentration using dilution method and then analyzed using *Kruskal-Wallis Test* and *Mann Whitney Test*. The results of statistical analysis showed that there was a significant difference with a *p value* of 0.007 in the *Kruskal-Wallis Test* and the *Man Whitney Test* showing a *p value* of 0.025. Dadangkak leaf extract (*Hydrolea spinosa L*) did not have the ability to kill *Salmonella typhi*. Dadangkak leaf extract (*Hydrolea spinosa L*) has antibacterial activity against *Salmonella typhi* with a Minimum Inhibitory Concentration value of 500 mg/ml.

**Keywords:** Antibacterial, *Hydrolea spinosa L*, Minimum Inhibitory Concentration, Minimum Kill Concentration, *Salmonella typhi*.

### PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan masalah kesehatan yang serius di beberapa negara. Akar penyebab infeksi disebabkan oleh bakteri patogen, yang mengandung sejenis mikroorganisme yang disebut bakteri. Salah satu cara untuk mengobati

infeksi perlu digunakan antimikroba atau antibiotik. Efek terapeutik yang maksimal dapat diperoleh dengan penggunaan antibiotik yang tepat, tetapi jika penggunaan antibiotik tidak rasional dan berlebihan, maka mikroorganisme akan resistensi terhadap antibiotik (*multidrug-*

*resistence*). Hal ini dapat menyebabkan pengobatan tidak efektif dan dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Pratiwi, 2017).

Menurut data dari CDC (*Central of Disease Control*) terdapat sekitar 2 juta kasus resistensi antibiotik, dimana 23.000 diantaranya meninggal dunia akibat resistensi antibiotik (CDC, 2013). Salah satu penyakit infeksi yang saat ini masih menjadi masalah besar adalah demam tifoid. Berdasarkan data (WHO, 2018) (*World Health Organisation*) kejadian demam tifoid di seluruh dunia mencapai sekitar 11 juta hingga 21 juta kasus per tahun dengan angka kematian mencapai 128.000 hingga 161.000, 70% kematian akibat demam tifoid terjadi di Asia (Shrivastava, Shrivastava and Ramasamy, 2018). Di Indonesia, diperkirakan 800-100.000 orang terinfeksi setiap tahun akibat efek demam tifoid (Andayani and Fibriana, 2018).

Di Indonesia penyakit demam tifoid menduduki peringkat ketiga kasus tertinggi dengan total kasus 41.081 kasus dan Kalimantan Selatan merupakan salah satu provinsi yang mempunyai prevalensi demam tifoid diatas prevalensi demam tifoid nasional yaitu 1,95% (Kemenkes, 2013). Penyebarannya berkaitan dengan kepadatan penduduk, kebersihan lingkungan, sumber air dan sanitasi yang tidak memadai, serta kebersihan pengolahan yang masih rendah (Alba *et al.*, 2016).

Penggunaan antibiotik sangat dianjurkan sebagai pengobatan utama untuk infeksi. Antibiotik yang banyak digunakan dalam pengobatan modern saat ini adalah antibiotik sintetik yang diproduksi di industri farmasi. Tantangan penggunaan antibiotik sintetik saat ini adalah munculnya efek samping yang resisten (Utami, 2012). Terapi obat yang digunakan sebagai *drug of choice* pada demam tifoid yaitu antibiotik kloramfenikol, namun saat ini banyak terjadi resistensi terhadap berbagai antibiotik, termasuk bakteri *Salmonella typhi*, yang resisten terhadap antibiotik kloramfenikol (Octora, Teresia Marbun and Koto, 2019).

Resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik kloramfenikol dilaporkan sebesar 16,67% (Evi Erviani, 2013). Banyaknya kasus resistensi antibiotik menyebabkan berkembangnya

penelitian tentang pemanfaatan tanaman obat sebagai alternatif. Indonesia memiliki berbagai macam tanaman untuk mengobati penyakit secara turun-temurun. Perkembangan pemanfaatan tanaman obat semakin banyak digunakan sebagai terapi alternatif (Santoso *et al.*, 2015).

Salah satu tanaman yang kurang dikenal yang dapat digunakan untuk pengobatan adalah dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) Merupakan salah satu tumbuhan yang biasa dimanfaatkan oleh masyarakat Kalimantan Selatan (Forestryana and Yunus, 2018). Berdasarkan penelitian (Darsono and Kuntorini, 2012) menyatakan secara empiris diketahui bahwa daun dadangkak memiliki khasiat mengobati gejala seperti hipertensi, diabetes, stroke, demam dan penyembuhan luka. Berdasarkan penelitian Hasya, 2020 menyatakan bahwa ekstrak akar dadangkak memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes*.

Kandungan metabolit sekunder pada dadangkak yang berpotensi memiliki aktivitas antibakteri adalah alkaloid, flavonoid, tanin, saponin., triterpenoid Alkaloid dan flavonoid merupakan kelompok metabolit sekunder yang terdapat hampir di seluruh bagian tumbuhan (Darsono and Muhammad, 2020). Bakteri *Salmonella typhi* merupakan salah satu famili Enterobacteriscae yang berbentuk batang, tidak berspora dan berflagela (Riedel *et al.*, 2019). Gejala utama dari demam tifoid berupa demam dan malaise, tetapi dapat terjadi komplikasi yang gawat, seperti terjadinya pendarahan pada usus atau perforasi, infeksi pernafasan, dan metastasis abses (Brainard *et al.*, 2018).

Melihat dari kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman dadangkak, terbuka luas peluang daun dadangkak memiliki potensi menghambat pertumbuhan bakteri. Berdasarkan penelusuran literatur, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian aktivitas antibakteri ekstrak daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* dengan metode difusi dan dilusi.

## METODE

### Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah jenis penelitian *true eksperimental* dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Metode analisis data pada penelitian ini yaitu *One Way Anova*, jika data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen maka analisis data diganti dengan menggunakan *Kruskall-Wallis* yang dilanjutkan dengan *Pos Hoc Mann-Whitney* (Desmara, Rezeki and Sunnati, 2017).

### Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*) yang di dapatkan di Marabahan, Kalimantan Selatan.

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian yaitu, incubator, *Bio Safety Cabinet* (BSC), *hot plate* (*Thermo Scientific-Cimarec*), magnetic stirrer, vortex, batang pengaduk, toples kaca untuk maserasi, sarung tangan, masker, spatula, korek api, tisu, mikro pipet, cawan petri, tabung reaksi (*Pyrex*), gelas ukur (*Pyrex*), *beaker glass* (*Pyrex*) oven, timbangan analitik (*AciS AD-600i*), cawan porselen, sendok tanduk, gelas ukur, autoklaf (*GEA YX-280D*), jarum ose, lampu spritus, spuit, batang pengaduk, inkubator, corong, gunting, alummunium foil, blender, ayakan, pipet tetes, erlenmayer, lemari pendingin, *Rotary evaporator*, *freeze drying*, jangka sorong.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu, ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*) sebagai sampel penelitian, aquadest steril, kloramfenikol sebagai antibiotik pembanding, bakteri *Salmonella typhi* sebagai bakteri uji yang didapatkan dari Laboratorium Mikrobiologi Poltekes Banjarmasin, *Tryptone Soya Agar* (TSA), *Nutrient Broth* (NB), *Mueller Hinton Agar* (MHA), Natrium Klorida 0,9% (NaCl 0,9%), Barium Cglorida 1% (BaCl 1%), Asam Sulfat 1% (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1%) kertas label, etanol 96%, kapas, DMSO dan obat Kloramfenikol.

### Prosedur Kerja

#### Pembuatan Ekstrak Daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*)

Pembuatan ekstrak daun dadangkak menggunakan metode maserasi yang dengan cara

merendam 180 gram serbuk simplisia daun dadangkak didalam 4,5 liter etanol 96%. Ekstrak yang telah dikentalkan dengan *rotary evaporator* kemudian dijadikan ekstrak kering dengan menggunakan *freeze drying* pada suhu -50°C.

Pengujian Skrining Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*)

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan menggunakan metode difusi sumuran. 20 ml Media cair *Muller Hinton Agar* dituang kedalam cawan petri yang telah disterilkan secara aseptis dan biarkan memadat. 20µl suspensi bakteri yang telah disesuaikan tingkat kekeruhannya dengan larutan standar 0,5 Mc Farland diratakan dengan *spread L* di atas media padat MHA, lalu buat 3 lubang sumur dengan bantuan *cork borer* steril dengan diameter 6 mm pada setiap cawan petri. di isi dengan ekstrak daun dadangkak yang diencerkan dengan DMSO kedalam lubang sumuran, lakukan hal yang sama pada Kloramfenikol dan DMSO 20µl. Kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Adanya aktivitas antibakteri ditandai dengan adanya zona bening yang terbentuk disekitar lubang dan ukur diameternya dengan menggunakan jangka sorong setelah diinkubasi selama 24 jam.

Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Ekstrak Daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*)

Cara penyiapan larutan sampel yaitu setiap tabung yang digunakan dimasukan larutan suspense bakteri yang sudah disterilkan tingkat kekeruhannya dengan standar Mc Farland 0,5, kemudian menambahkan ekstrak daun dadangkak masing-masing dengan konsentrasi 500 mg/ml, 750 mg/ml, 1000 mg/ml, larutan kontrol positif (Kloramfenikol), larutan kontrol negatif (DMSO). Inkubasi larutan kontrol positif, larutan kontrol negatif, larutan ekstrak dadangkak didalam incubator selama 24 jam pada suhu 37°C. Konsentrasi terendah yang tidak menunjukkan kekeruhan pada tabung reaksi merupakan KHM (Noval, Yuwindry and Syahrina, 2019).

#### Pengujian Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) Ekstrak Daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*)

Pengujian konsentrasi bunuh minimum (KBM) dapat dilakukan setelah setelah dilakukan

pengujian KHM, karena penentuan KBM menggunakan larutan KHM yaitu larutan konsentrasi terendah ekstrak yang dituangkan dan disebar secara merata ke dalam media padat Muller Hinton Agar (MHA). Setiap larutan untuk pengujian KHM diambil 1 ml dan di sebar dengan L spreader di media padat MHA. Media diinkubasi di incubator selama 24 jam pada suhu 37°C dan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi, amati pertumbuhan bakteri yang timbul pada setiap media dengan menggunakan colony counter untuk menghitung jumlah koloni dari bakteri, konsentrasi terendah yang tidak menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri pada media padat merupakan KBM (Mahdiyah et al., 2020).

**HASIL**

**Pembuatan Ekstrak Daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L*)**

Ekstrak kental daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*) yang didapatkan sebelum di freeze drying sebanyak 33,0 gram dengan rendemen ekstrak 18,30%. Hasil ekstraksi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil Ekstraksi Simplisia

Ekstrak kental yang didapatkan kemudian dihitung rendemennya menggunakan rumus.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{ekstrak didapatkan}}{\text{Bobot simplisia}} \times 100\%$$

$$= \frac{33,00 \text{ gram}}{180,32 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 18,30\%$$

Total ekstrak daun dadangkak setelah dilakukan freeze drying yaitu 25,47.

**Pengujian Skrining Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L*)**

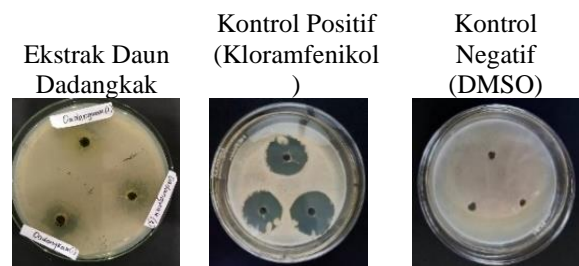
Berdasarkan hasil pengujian skrining aktivitas antibakteri yang dilakukan, ekstrak daun dadangkak memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi* dapat dilihat pada table 1.

Tabel 1. Hasil Pengujian Skrining Ekstrak Daun Dadangkak

Kelompok Perlakuan	Rata-rata diameter	Ket Zona
Ekstrak Daun Dadangkak	13,5 mm	intermediate
Kontrol positif (Kloramfenikol)	27,2 mm	Susceptible
Kontrol Negatif (DMSO)	0 mm	Non-Susceptible

Keterangan :

Kontrol Positif: Kloramfenikol dan suspensi bakteri  
Kontrol Negatif: DSO 10% dan suspensi bakteri



Gambar 2. Hasil Pengujian Skrining Ekstrak Daun Dadangkak

**Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Ekstrak Daun Dadangkak (*Hydrolea spinosa L*)**

Hasil pengujian KHM pada konsentrasi 500 mg/ml, 750 mg/ml, 1000 mg/ml, kontrol positif, kontrol negative dapat dilihat pada tabel 2. Tabel 2. Hasil Pengujian KHM Ekstrak Daun Dadangkak

Perlakuan	Replikasi			p value
	I	II	III	
Konsentrasi 500 mg/ml	+	+	+	0,007 <sup>a</sup> 0,025 <sup>b</sup>
Konsentrasi 750 mg/ml	+	+	+	0,007 <sup>a</sup> 0,025 <sup>b</sup>
Konsentrasi 1000 mg/ml	+	+	+	0,007 <sup>a</sup> 0,025 <sup>b</sup>
Kontrol Positif (Kloramfenikol)	+	+	+	0,007 <sup>a</sup>
Kontrol Negatif (DMSO)	-	-	-	0,007 <sup>a</sup> 0,025 <sup>b</sup>

Keterangan :

(-) adanya kekeruhan

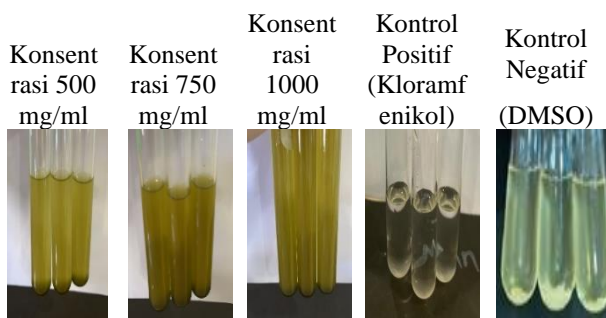
(+) adanya kejernihan

(<sup>a</sup>) nilai Signifikansi dari uji *Kruskall-Wallis*

(<sup>b</sup>) nilai Signifikansi dari pengujian *Mann Whitney Test*

Kontrol Positif : Kloramfenikol dan suspensi bakteri

Kontrol Negatif : DMSO 10% dan suspensi bakteri



Gambar 2. Hasil Pengujian KHM Ekstrak Daun Dadangkak

## PEMBAHASAN

Berdasarkan tabel 1 Pengujian adanya aktivitas antibakteri pada ekstrak dan dadangkak dilakukan dengan menggunakan metode difusi sumuran. Adanya aktivitas antibakteri pada ekstrak dapat dilihat dari zona bening yang terbentuk disekeliling lubang sumuran setelah diinkubasi. Berdasarkan hasil pengujian skrining ekstrak daun dadangkak menunjukkan adanya area bening di sekitar lubang sumuran dengan luas zona diameter 13,5 mm. Menurut paduan (CLSI, 2021) zona hambat dari ekstrak daun dadangkak termasuk dalam kategori *intermediate*.

Nilai KHM ditentukan dari konsentrasi ekstrak yang menunjukkan kejernihan pada media (Sariadji dkk., 2019). Berdasarkan hasil pengamatan, ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*) memiliki KHM terhadap bakteri *Salmonella typhi* pada konsentrasi 500 mg/ml yang menunjukkan kejernihan sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai KHM ekstrak daun dadangkak berada dikonsentrasi 500 mg/ml.

Mekanisme yang menyebabkan terhambatnya pertumbuhan bakteri adalah kerusakan membran sel oleh zat aktif antimikroba. Kerusakan membrane sel akan menghancurkan integritas komponen seluler sehingga proses respirasi mikroba tidak terjadi, akibatnya tidak tercukupinya energi untuk transport aktif zat hara sehingga pertumbuhan mikroba terganggu (Mutammima, 2017). Larutan kontrol positif (Kloramfenikol) setelah diinkubasi selama 24 jam menunjukkan kejernihan yang dikarenakan kloramfenikol merupakan antibiotik yang bersifat bakteriostatik terhadap *Salmonella typhi*.

Kloramfenikol akan menghambat enzim peptidil transferase yang menyebabkan ikatan peptide tidak terbentuk pada sintesis protein bakteri (Salsabila, 2020). Sedangkan pada larutan kontrol negatif (DMSO) menunjukkan adanya kekeruhan setelah diinkubasi yang dikarenakan DMSO tidak memiliki sifat antibakteri sehingga cocok digunakan sebagai kontrol negatif (Mutammima, 2017).

Hasil uji normalitas dan homogenitas pada data hasil pengujian KHM adalah nol, sehingga analisis data *One Way Anova* tidak bisa digunakan sehingga analisis data diganti dengan uji *Kruskall-Wallis Test* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney Test*.

Hasil uji statistik dengan *Kruskall-Wallis* yaitu dengan nilai signifikansi 0,007 ( $p < 0,05$ ). Dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada setiap kelompok perlakuan (Kelompok perlakuan pada ekstrak daun dadangkak, kontrol positif, kontrol negatif). Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antar variasi konsentrasi dengan kontrol negatif dan kontrol positif pada pemberian ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*) terhadap *Salmonella typhi* maka dilakukan pengujian menggunakan *Mann Whitney Test*. Berdasarkan pengujian *Mann Whitney Test* diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok konsentrasi dengan kelompok kontrol negatif dengan nilai signifikansi yaitu 0,025 ( $p < 0,05$ ).

Pada pengujian antar kelompok variasi konsentrasi dengan kelompok kontrol positif tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai signifikansi yaitu 1,00 ( $p > 0,05$ ). Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*) memiliki pengaruh terhadap *Salmonella typhi*. Berdasarkan hasil KHM yang diperoleh bahwa ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L.*) memiliki kemampuan daya hambat terhadap *Salmonella typhi*.

Berdasarkan pengujian KBM yang telah dilakukan, semua media yang dimasukkan larutan konsentrasi ekstrak (kecuali kontrol positif) ditumbuhkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Hal ini menunjukkan bahwa semua konsentrasi tidak mampu membunuh bakteri *Salmonella typhi*.

Berdasarkan penelitian (Prasetyo, 2020) didapatkan hasil pengujian aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi* tidak memiliki nilai Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) dan hanya memiliki Nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM).

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian aktivitas antibakteri ekstrak daun dadangkak (*Hydrolea spinosa L*) terhadap bakteri *Salmonella typhi*, bahwa ekstrak daun dadangkak memiliki aktivitas antibakteri dengan ditandai terbentuknya zona hambat dengan nilai 13,5 mm yang termasuk kedalam kategori zona hambat *Intermediate* sesuai hasil skrining. Pengujian KHM dilakukan dari konsentrasi terendah yang dapat menghambat bakteri *Salmonella typhi* yaitu konsentrasi 500mg/ml dengan nilai signifikansi pada *Kruskal-Wallis Test* 0,007 dan nilai signifikansi pada *Mann-Whitney Test* 0,025. Sedangkan untuk pengujian daya bunuh (KBM) ekstrak daun dadangkak tidak memiliki nilai KBM karena pada saat dilakukan penyebaran pada media padat masih banyak ditumbuhi oleh bakteri.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada bapak dan ibu yang sudah memberi bimbingan dan arahan dalam menyelesaikan penelitian ini.

## REFERENSI

- Alba, S. *et al.* (2016) 'Risk factors of typhoid infection in the Indonesian archipelago', *PLoS ONE*, 11(6), pp. 1–14. doi:10.1371/journal.pone.0155286.
- Andayani and Fibriana, A. (2018) 'Kejadian Demam Tifoid Di Wilayah Kerja Puskesmas Karangmalang', *HIGEIA Journal Of Public Health Research and DevelopmentJ*, 2(1), pp. 57–68.
- Brainard, J. *et al.* (2018) 'Typhoid fever outbreak in the Democratic Republic of Congo: Case control and ecological study', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(10), pp. 1–17. doi:10.1371/journal.pntd.0006795.
- CLSI (2021) *CLSI M100-ED29: 2021 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition, Clsi.*
- Darsono, P.V. and Kuntorini, E.M. (2012) 'Gambaran Struktur Anatomis Dan Uji Aktivitas Antioksidan Daun Serta Batang *Hydrolea spinosa*', *Bioscentia. J*, 9(2), pp. 63–73.
- Darsono, P.V. And Muhammad, F. (2020) 'Aktivitas Antibakteri Ekstrak Dadangkak (*Hydrolea Spinosa*) Terhadap Bakteri *Bacillus Subtilis*, *Staphylococcus Aureus* Dan *Escherichia Coli*', *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (Jiis): Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 5(1), pp. 117–127. doi:10.36387/jiis.v5i1.398.
- Desmara, S., Rezeki, S. and Sunnati (2017) 'konsentrasi Hambat Minimum dan Konsentrasi bunuh minimum Ekstrak daun kemangi (*Ocimum Sanctum L.*) terhadap pertumbuhan *Candida Albicans*', *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*, 7(2), pp. 107–15.
- Evi Erviani, A. (2013) 'Analisis Multidrug Resistensi Terhadap Antibiotik Pada *Salmonella typhi* Dengan Teknik Multiplex PCR', *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 1(1), pp. 51–60. doi:10.24252/bio.v1i1.447.
- Forestryana, D. And Yunus, R. (2018) 'Kajian Farmakognostik Tumbuhan Jeruju (*Hydrolea Spinosa L.*) Asal Desa Teluk Selong Martapura Kabupaten Banjar Kalimantan Selatan', *Borneo Journal Of Pharmascientech*, 2(2), Pp. 103–112.
- Kemenkes, R. (2013) 'Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Ri Tahun 2013', *Expert Opinion On Investigational Drugs*, 7(5), Pp. 1–306. Doi:10.1517/13543784.7.5.803.
- Mahdiyah, D. *et al.* (2020) 'Screening of Indonesian peat soil bacteria producing antimicrobial compounds', *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(10), pp. 2604–2611. doi:10.1016/j.sjbs.2020.05.033.
- Mutammima, N. (2017) 'Uji Aktivitas Antijamur, Penentuan Konsentrasi Hambat Minimu (Khm) Dan Konsentrasi Bunuh Minimum (Kbm) Serta Klt-Bioautografi Ekstrak Etanol Daun Plethekan (*Ruellia Tuberosa L.*) Terhadap *Candida Albicans*', *Jurnal Penelitian Dan Kajian Ilmiah*, 549, Pp. 40–42.
- Noval, N., Yuwindry, I. and Syahrina, D. (2019) 'Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Bundung Plants Extract by Dilution Method', *Jurnal Surya Medika*, 5(1), pp. 143–154. doi:10.33084/jsm.v5i1.954.
- Octora, D.D., Teresia Marbun, R.A. and Koto, R.

- (2019) ‘Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.) Terhadap Bakteri *Salmonella Typhi*’, *Jurnal Farmasimed (Jfm)*, 2(1), pp. 40–44. doi:10.35451/jfm.v2i1.286.
- Prasetyo, W. (2020) ‘Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Kesambi (*Schleichera oleosa* Lour Oken) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella typhi*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.’
- Pratiwi, R.H. (2017) ‘Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen Terhadap Antibiotik Rina Hidayati Pratiwi\*’, *Journal Pro-Life*, 4 Nomor 3.
- Riedel, S. *et al.* (2019) *Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology 28 E*. McGraw Hill Professional.
- Salsabila, F.S. (2020) ‘Efektivitas Ekstrak Daun Pucuk Merah (*Syzygium Myrtifolium* Walp.) Sebagai Antimikroba Terhadap *Salmonella Typhi*’, Pp. 1–72. Available At: [Http://Etheses.Uin-Malang.Ac.Id/21887/](http://Etheses.Uin-Malang.Ac.Id/21887/).
- Shrivastava, S.R., Shrivastava, P.S. and Ramasamy, J. (2018) ‘World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics’, *JMS - Journal of Medical Society*, 32(1), pp. 76–77. doi:10.4103/jms.jms\_25\_17.
- Utami, E.R. (2012) ‘Antibiotika, Resistensi, Dan Rasionalitas Terapi’, *el-Hayah*, 1(4), pp. 191–198. doi:10.18860/elha.v1i4.1783.