

Kajian Pustaka Potensi Antibakteri Kombinasi Ekstrak Tanaman Sawo Manila (*Manilkara zapota* (L.) P. Royen) dengan Antibiotik Sintetik terhadap Bakteri Resisten

Dwiratnasari*, Vinda Maharani Patricia, Indra Topik Maulana

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*dwiratnasari6638@gmail.com, solanum.tuberosum89@gmail.com, indra.topik@gmail.com

Abstract. Infection is a type of disease that mostly affects developing countries, including Indonesia. One of the causes of infectious diseases is bacteria. To reduce the population of bacteria in general use antibiotics. However, irregular use of antibiotics can lead to antibiotic resistance. Manila sapodilla plant (*Manilkara zapota* (L.) P. Royen) has many health benefits. One of the properties of the sapodilla manila plant is as an antibacterial. This study aims to determine the effect of the combination of synthetic antibiotics with manila sapodilla extract in inhibiting the growth of resistant bacteria. This research was conducted using a literature review study method. Then the data were analyzed related to the potential antibacterial activity of the Brown manila leaves, seeds, and pericarp. The literature study showed that the sapodilla manila plant extract produced a synergistic effect when combined with antibiotics such as tetracycline, erythromycin, ciprofloxacin, chloramphenicol, streptomycin, and kanamycin which was characterized by a decrease in antibiotic MIC when combined. In addition, an antagonistic effect was also produced when combined with the antibiotic ciprofloxacin, which was characterized by an increase in the antibiotic MIC when combined.

Keywords: *Antibacterial, Manilkara zapota* (L.) P. Royen, *Antibiotics*

Abstrak. Infeksi merupakan jenis penyakit yang banyak diderita oleh negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Penyakit infeksi dapat disebabkan salah satunya yaitu bakteri. Untuk mengurangi populasi bakteri pada umumnya menggunakan antibiotik. Akan tetapi, jika penggunaan antibiotik secara tidak teratur dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik. Tanaman sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) P. Royen) memiliki banyak khasiat untuk kesehatan. Salah satu khasiat dari tanaman sawo manila adalah sebagai antibakteri. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh kombinasi antibiotika sintetik dengan ekstrak sawo manila dalam menghambat pertumbuhan bakteri yang resisten. Penelitian ini dilakukan dengan metode studi literatur review. Kemudian data tersebut dianalisis terkait dengan potensi aktivitas antibakteri dari bagian daun, biji, dan perikarp sawo manila. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa ekstrak tanaman sawo manila diketahui menghasilkan efek sinergis saat dikombinasikan dengan antibiotik seperti tetrasiklin, eritromisin, siprofloksasin, kloramfenikol, streptomisin, dan kanamisin terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, dan *Pseudomonas aeruginosa* yang ditandai dengan adanya penurunan KHM antibiotik saat dikombinasikan. Selain itu, dihasilkan juga efek antagonis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* saat dikombinasikan dengan antibiotik siprofloksasin yang ditandai dengan adanya kenaikan KHM antibiotik saat dikombinasikan.

Kata Kunci: Antibakteri, *Manilkara zapota* (L.) P. Royen, Antibiotik

A. Pendahuluan

Infeksi merupakan jenis penyakit yang banyak diderita oleh negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Penyakit infeksi mudah menyerang pada anak-anak yang dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, dan parasit (1). Menurut WHO, infeksi termasuk salah satu bagian penyebab kematian pada anak-anak. Berdasarkan data WHO 2012, tingkat kematian anak di Indonesia <5 dengan persentase 1-20% yang disebabkan oleh infeksi (2).

Salah satu penyebab infeksi yaitu bakteri yang tidak dapat dilihat dengan kasat mata, tetapi hanya dapat dilihat menggunakan mikroskop (3). Bakteri dibedakan menjadi dua jenis, yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Kedua jenis bakteri ini dapat dibedakan berdasarkan struktur dinding sel bakteri. Pada bakteri gram positif memiliki struktur yang lebih sederhana dan mempunyai lapisan peptidoglikan yang tebal, sedangkan pada bakteri gram negatif dinding sel bakteri lebih kompleks dengan memiliki lapisan peptidoglikan yang tipis (20).

Infeksi yang terdapat di kalangan masyarakat yaitu infeksi kulit yang dapat disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acne*, dan *Staphylococcus epidermis* dengan timbulnya jerawat dan bisul. Bakteri tersebut merupakan flora normal pada kulit (21). Adapun infeksi pada usus dengan melalui makanan yang terkontaminasi dalam tubuh. Bakteri yang dapat menyebabkan keracunan makanan yang banyak diketahui yaitu *Salmonella typhi* dan *Escherichia coli*. Bakteri tersebut merupakan flora normal pada usus (22). Hingga saat ini untuk mengurangi populasi bakteri pada umumnya menggunakan antibiotik. Akan tetapi, jika penggunaan antibiotik secara tidak teratur dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik. Upaya penelitian tanaman sebagai antibakteri terus dilakukan, termasuk strategi penurunan penggunaan antibiotika sintetik dengan cara mengkombinasikan antibiotika sintetik dengan herbal.

Sawo manila (*Manilkara zapota* L.) merupakan tanaman yang berasal dari keluarga *Sapotaceae* dan salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai pengobatan tradisional. Secara tradisional buah sawo dapat dijadikan untuk mengatasi diare (4). Tanaman sawo memiliki efektivitas farmakologi karena memiliki golongan senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, tanin, triterpenoid, dan saponin (5).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini yaitu: “Bagaimana pengaruh kombinasi antibiotika sintetik dengan ekstrak sawo manila dalam menghambat pertumbuhan bakteri yang resisten?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi antibiotika sintetik dengan ekstrak sawo manila dalam menghambat pertumbuhan bakteri yang resisten berdasarkan konsentrasi hambat.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode studi literatur yang mengkaji mengenai potensi antibakteri kombinasi ekstrak tanaman sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) P. Royen) dengan antibiotika sintetik terhadap bakteri resisten. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data dari artikel yang diperoleh melalui *database* seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *PubMed* dengan menggunakan kata kunci seperti “*antibacterial activity of manilkara to resistant bacteria*”, “*antimicrobial activity of manilkara to MDR*”, dan “*synergy interaction of manilkara extract and antibiotic*”. Setelah didapatkan artikel dari *database* kemudian artikel tersebut diseleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga artikel yang diperoleh sesuai dengan penelitian yang dilakukan. Kriteria inklusi meliputi: artikel lengkap yang memuat materi terkait potensi antibakteri kombinasi ekstrak tanaman sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) P. Royen) dengan antibiotika sintetik terhadap bakteri resisten. Kriteria eksklusi meliputi: artikel berupa review, artikel hanya berupa abstrak, artikel tidak memuat bahasan terkait judul penelitian yaitu potensi antibakteri kombinasi ekstrak tanaman sawo manila dengan antibiotika sintetik terhadap bakteri resisten. Selanjutnya artikel yang digunakan dalam studi literatur harus memenuhi kelayakan, yaitu sesuai dengan topik penelitian kombinasi ekstrak tanaman sawo manila dengan antibiotika sintetik terhadap bakteri resisten. Artikel yang memenuhi kelayakan dibuat ringkasan tabel meliputi nama penelitian,

bagian tanaman yang digunakan, antibiotik yang digunakan, metode dan pelarut ekstraksi, metode pengujian, bakteri, dan ringkasa hasil. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis terkait potensi kombinasi antibiotik dan tanaman sawo manila hingga didapatkan suatu kesimpulan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Potensi Antibakteri Sawo Manila Terhadap Bakteri Resisten

Sawo manila merupakan tanaman yang memiliki aktivitas terhadap antibakteri. Dalam tanaman sawo manila terkandung golongan senyawa metabolit sekunder yang dapat menghambat aktivitas antibakteri. Aktivitas antibakteri pada tanaman sawo manila dapat dilihat pada **Tabel III.1**.

Tabel III. 1 Aktivitas Antibakteri Ekstrak Sawo Manila Tunggal

Bagian	Pelarut	Metode ekstraksi	Metode uji	Golongan senyawa	Bakteri	MIC (µg/mL)	Pustaka	
Daun	Metanol	Maserasi	Mikrodilusi	Alkaloid, flavonoid, tanin, saponin	<i>E. coli</i>	1.024	Ngonggang, 2020	
					<i>E. aerogenes</i>	1.024		
					<i>K. pneumoniae</i>	512		
					<i>P. stuartii</i>	512		
					<i>P. aeruginosa</i>	1.024		
	<i>S. aureus</i>				512			
	Etanol				<i>S. aureus</i>	512		Thiago, 2021
					<i>E. coli</i>	1.024		
					<i>P. aeruginosa</i>	1.024		
					<i>E. coli</i>	-		
<i>E. aerogenes</i>		-						
<i>K. pneumoniae</i>	512							
<i>P. stuartii</i>	1.024							
<i>P. aeruginosa</i>	-							
<i>S. aureus</i>	1.024							
Biji	Metanol	Maserasi	Mikrodilusi	Alkaloid, flavonoid, tanin, saponin	<i>E. coli</i>	50	Mohanapriya, 2018	
					<i>S. typhi</i>	50		
					<i>S. aureus</i>	50		
					<i>E. coli</i>	50		
					<i>S. aureus</i>	50		
	Etanol				<i>E. coli</i>	50		Mohanapriya, 2018
					<i>S. typhi</i>	50		
					<i>S. aureus</i>	50		
					<i>E. coli</i>	50		
					<i>S. typhi</i>	50		
N-heksan	Difusi sumur	Mikrodilusi	Alkaloid, flavonoid, tanin, saponin	<i>S. aureus</i>	50	Mohanapriya, 2018		
				<i>E. coli</i>	50			
				<i>S. typhi</i>	50			
				<i>E. coli</i>	50			
				<i>S. typhi</i>	50			
Aseton				<i>S. aureus</i>	50		Mohanapriya, 2018	
				<i>E. coli</i>	-			
				<i>E. aerogenes</i>	1.024			
				<i>K. pneumoniae</i>	-			Ngonggang, 2020
				<i>P. stuartii</i>	-			
<i>P. aeruginosa</i>	-							
<i>S. aureus</i>	1.024							

Proses ekstraksi baik pada bagian daun, biji, dan perikarp sawo manila sebagian besar dilakukan dengan metode maserasi. Pada bagian daun, diekstraksi dengan menggunakan pelarut metanol dan etanol. Pelarut metanol merupakan pelarut polar yang mampu melarutkan senyawa yang bersifat polar seperti pada senyawa fenol. Sedangkan pada pelarut etanol merupakan pelarut universal yang dapat melarutkan senyawa yang terkandung pada tanaman (6). Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi memiliki keuntungan diantaranya senyawa yang terkandung pada bahan tidak akan rusak dan menggunakan peralatan yang sederhana (7).

Daun sawo manila memiliki potensi antibakteri terhadap bakteri yang resisten. Berdasarkan penelitian (8) dengan pelarut metanol, aktivitas antibakteri ekstrak daun sawo manila mampu dalam menghambat bakteri *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia stuartii*, dan *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi hambat yang lebih baik sebesar 512 µg/mL dibandingkan terhadap bakteri *Esherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Pada penelitian ini pembanding yang digunakan adalah siprofloksasin sebesar 4 µg/mL. Menurut (9) ekstrak etanol menghasilkan aktivitas terhadap *Staphylococcus aureus* lebih baik sebesar 512 µg/mL dibandingkan dengan bakteri *Esherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* yang memiliki konsentrasi hambat sebesar 1024 µg/mL. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (8) dan (9), menunjukkan bahwa ekstrak daun sawo manila memiliki aktivitas lebih baik terhadap *Staphylococcus aureus* dibandingkan terhadap *Esherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* yang ditandai dengan nilai konsentrasi hambat yang lebih baik yakni 512 µg/mL.

Selain bagian daun, biji sawo manila memiliki potensi antibakteri terhadap bakteri yang resisten. Pada bagian biji, diekstraksi dengan menggunakan pelarut metanol, etanol, N-heksana, dan aseton. N-heksana merupakan pelarut non polar yang bersifat stabil dan mudah menguap. Sedangkan aseton merupakan pelarut semi polar. Didalam tubuh, aseton sebagai penyusun keton yang merupakan hasil dari reaksi pemecahan lemak (10). Berdasarkan hasil penelitian (8), ekstrak metanol biji sawo manila mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Klebsiella pneumoniae* lebih kuat ditandai dengan konsentrasi hambat sebesar 512 µg/mL dibandingkan bakteri *Providencia stuartii* dan *Staphylococcus aureus* yang ditandai dengan konsentrasi hambat sebesar 1.024 µg/mL. Namun ekstrak biji sawo manila tidak mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Esherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, dan *Pseudomonas aeruginosa* diduga karena pada bagian biji sawo manila menggunakan pelarut metanol, tidak dapat menarik semua golongan senyawa sehingga tidak semua bakteri dapat dihambat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (11), menggunakan pelarut etanol, N-heksan, dan aseton, ekstrak biji sawo manila dapat menghambat pada bakteri *Esherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Mikrokokus luteus*, dan *Shigella flexineri* dengan memiliki konsentrasi hambat yang sama sebesar 50 µg/mL.

Pada bagian perikarp, berdasarkan hasil penelitian dari (8), ekstrak metanol bagian perikarp sawo manila diketahui dapat menghambat pertumbuhan *Enterobacter aerogenes* dan *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi hambat sebesar 1024 µg/mL (8). Bagian perikarp tidak dapat menghambat bakteri *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia stuartii*, dan *Pseudomonas aeruginosa* diduga karena pada bagian perikarp sawo manila menggunakan pelarut metanol tidak dapat menarik semua golongan senyawa sehingga tidak semua bakteri dapat terhambat.

Dari semua bagian tanaman sawo manila yang sudah diteliti, menunjukkan bahwa ekstrak biji sawo manila memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik terhadap bakteri yang resisten dibandingkan bagian daun dan perikarp. Bagian biji sawo manila mengandung empat golongan metabolit sekunder utama yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin (8). Alkaloid bekerja dengan menghancurkan komponen penyusun peptidoglikan pada sel (12). Secara umum tanin bekerja sebagai antibakteri dengan menghambat penyusunan polipeptida dinding sel bakteri sehingga pembukaan dinding sel bakteri menjadi kurang sempurna (13). Flavonoid menghambat sintesis DNA dan metabolit energi dari bakteri. Saponin dapat menghambat pertumbuhan melalui penghambatan sintesis protein dan tegangan permukaan sel bakteri diturunkan sehingga terjadinya kebocoran (14).

Aktivitas Antibakteri Tanaman Sawo Manila Kombinasi Dengan Antibiotik

Penggunaan antibiotik secara tidak teratur dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik. Agar dapat memperlambat dan mengurangi resiko munculnya bakteri resisten, maka dilakukan pemberian antibiotik kombinasi. Tanaman sawo manila memiliki kemampuan untuk menghambat bakteri yang resisten. Di kalangan masyarakat, tanaman sawo manila telah dijadikan sebagai alternatif obat-obatan herbal, karena terdapat golongan senyawa metabolit sekunder yang dapat menghambat aktivitas antibakteri. Aktivitas antibakteri tanaman sawo manila kombinasi dengan antibiotik dapat dilihat pada **Tabel III.2**.

Tabel III.2 Aktivitas Antibakteri Ekstrak Sawo Manila Kombinasi

Bagian	Antibiotik Kombinasi	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		Metode ekstraksi	Metode uji	Bakteri	Pustaka	
		Tunggal	Kombinasi					
Daun	Tetrasiklin	Daun	1.024	4	Maserasi (metanol)	Mikrodilusi	<i>E. coli</i>	
		TET	8					
		Daun	1.024					32
		TET	64					
	Daun	1.024	8					
	TET	16						
	Daun	1.024		32				
	ERI	64						
	Daun	1.024	4					
	ERI	16						
	Daun	1.024		16				
	ERI	32						
	Daun	1.024	2					
	SIP	8						
	Daun	1.024		0,5				
	SIP	1						
	Daun	1.024	2					
	SIP	16						
	Daun	512		512				
	SIP	64						
Biji	Kloramfenikol	Biji	1.024	8	Maserasi (metanol)	Mikrodilusi	<i>E. coli</i>	
		KFL	64					
		Biji	1.024					32
		KFL	64					
	Biji	1.024	16					
	KFL	32						
	Biji	1.024		2				
	TET	8						
	Biji	1.024	32					
	TET	64						
	Biji	1.024		4				
	TET	16						
Perikarp	Streptomisin	PKP	1.024		4	Maserasi (metanol)	Mikrodilusi	<i>P. aeruginosa</i>
		STR	64					
	Kanamisin	PKP	1.024	4				
		KAN	64					
	Tetrasiklin	PKP	1.024	4	Ngonggang, 2020			
		TET	16					
	Siprofloksasin	PKP	1.024	4				
		SIP	8					

Keterangan :

- TET : Tetrasiklin
- ERI : Eritromisin

- SIP : Siprofloksasin
- KFL : Kloramfenikol
- PKP : Streptomycin
- KAN : Kanamycin

Kombinasi antara antibiotik tetrasiklin dan ekstrak daun sawo manila, menghasilkan efek sinergis terhadap bakteri *Escherichia coli* yang mana KHM tetrasiklin mengalami penurunan sebesar 4 µg/mL. Bakteri *Escherichia coli* merupakan bakteri gram negatif yang terjadi resistensi cukup tinggi pada salah satu antibiotik yaitu tetrasiklin (15). Tetrasiklin merupakan antibiotik yang mampu menghambat proses sintesis protein (16).

Kombinasi antara antibiotik eritromisin dan ekstrak daun sawo manila, menghasilkan efek sinergis terhadap bakteri *Enterobacter aerogenes* dengan KHM eritromisin mengalami penurunan sebesar 4 µg/mL. *Enterobacter aerogenes* merupakan bakteri gram negatif. Eritromisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang bekerja menghambat sintesis protein (17).

Kombinasi antara antibiotik Siprofloksasin dan ekstrak daun sawo manila, memiliki efek sinergis terhadap bakteri *Enterobacter aerogenes* dengan KHM siprofloksasin mengalami penurunan sebesar 0,5 µg/mL. Siprofloksasin bekerja dengan menghambat kerja enzim DNA-girase yang berperan dalam proses replikasi bakteri sehingga tidak akan terjadi proses replikasi dengan hasil bakteri akan mati dan gagal berkembang biak (18). Namun berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (9), yang terkandung dalam ekstrak etanol menghambat aktivitas farmakologi yang diberikan oleh antibiotik siprofloksasin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dengan menghasilkan efek yang antagonis sehingga mengalami kenaikan KHM sebesar 512 µg/mL.

Selain kombinasi antara antibiotik dengan daun, ekstrak metanol biji sawo manila dapat menghasilkan efek yang sinergis terhadap bakteri *Escherichia coli* ketika di kombinasikan dengan antibiotik Kloramfenikol yang mana KHM kloramfenikol mengalami penurunan sebesar 8 µg/mL. Ekstrak biji sawo manila dikombinasikan dengan antibiotik tetrasiklin juga menghasilkan efek sinergis yang ditandai dengan penurunan KHM sebesar 2 µg/mL. Kloramfenikol memiliki mekanisme kerja yaitu dengan menghambat sintesis protein pada bakteri atau kuman di ribosom (19).

Pada bagian perikarp, berdasarkan hasil penelitian (8), kombinasi antara perikarp sawo manila dengan masing-masing antibiotik yaitu Streptomisin, Kanamisin, Tetrasiklin, dan Siprofloksasin menghasilkan efek sinergis terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli* yang ditandai dengan penurunan KHM sebesar 4 µg/mL.

D. Kesimpulan

Berdasarkan penelusuran pustaka pada hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak tanaman sawo manila diketahui menghasilkan efek sinergis saat dikombinasikan dengan antibiotik seperti tetrasiklin, eritromisin, siprofloksasin, kloramfenikol, streptomisin, dan kanamisin terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, dan *Pseudomonas aeruginosa* yang ditandai dengan adanya penurunan KHM antibiotik saat dikombinasikan. Selain itu, dihasilkan juga efek antagonis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* saat dikombinasikan dengan antibiotik siprofloksasin yang ditandai dengan adanya kenaikan KHM antibiotik saat dikombinasikan. Tanaman sawo manila mengandung golongan senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Bapak Abdul Kudus, M.Si., Ph.D. selaku Dekan FMIPA Unisba, Ibu Apt. Sani Ega Priani, M.Si., selaku Ketua Prodi Farmasi Unisba, Ibu Apt. Vinda Maharani Patricia, M.Si. selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Apt. Indra Topik Maulana, M.Si. selaku dosen pembimbing serta. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada orangtua penulis, sahabat dan pihak lain yang turut serta membantu penulis artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Mutsaqot, A. A. N., Wihartono & Suryani, E., 2015. Sistem Pakar untuk Mendiagnosis Penyakit Infeksi Menggunakan Forward Chaining. *Jurnal Itsmart*, Volume 4(1), pp. 43-37.
- [2] Nugroho, 2013. *Mikrobiologi Kedokteran*. 25 ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- [3] Radji, M., 2011. *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. Jakarta: Kedokteran EGC.
- [4] Octaviani, M. & Syafrina, 2018. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun dan Kulit Batang Sawo (*Manilkara zapota* (L.) Van Royen). *Jurnal Ilmiah Kefarmasian Indonesia*, Volume 16(2), pp. 131-136.
- [5] Bhargavi, S. et al., 2013. An evaluation of the antibacterial activity of root extracts of *Manilkara zapota* against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *International Journal*, Volume 4(3), pp. 171-173.
- [6] Kusumaningtyas, E., Widiati & Gholib, 2008. Uji Daya Hambat Ekstrak dan Krim Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle*) Terhadap *C. Albicans* dan *Trichophyton mentagrophytes*. *Teknologi Peternakan dan Veteriner*, pp. 805-812.
- [7] Heinrich, et al., 2004. *Fundamental of Pharmacognosy and Phytotherapi*. Hungary.
- [8] Ngonggang, F. et al., 2020. Methanol Extracts from *Manilkara Zapota* with Moderate Antibacterial Activity Displayed Strong Antibiotic Modulating Effects against Multidrug-Resistant Phenotypes. *Investigational Medicinal Chemistry and Pharmacology*, Volume 3(1), pp. 1-8.
- [9] Thiago, S. et al., 2021. UPLC-QTOF-MS/MS Analysis and Antibacterial Activity of the *Manilkara zapota* (L.) P. Royen Against *Escherichia coli* and Other MDR Bacteria. *CMB Association*.
- [10] Concrete, K., 2015. Efektivitas Jenis Pelarut dan Lama Ekstraksi Terhadap Karakteristik Concrete Minyak Atsiri Kulit Jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*). Volume 3(4), pp. 21-29.
- [11] Mohanapriya, C., Uma, S., Nithyalakshmi, V. & Rajmohan, K., 2018. . In vitro Evaluation of Secondary Metabolites: Characterization and Antimicrobial Activity of *Manilkara zapota* L. Seed Extract. *Cross Mark*.
- [12] Ajizah, A., 2004. Sensitivitas *Salmonella Typhimurium* Terhadap Ekstrak Daun *Psidium Guajava* L. *Bioscientie*, Volume 1(1), pp. 31-8.
- [13] Egra, S. et al., 2019. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bakau (*Rhizophora mucronata*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Ralstonia solanacearum* Penyebab Penyakit Layu. *Agrovigor*, Volume 12(1), pp. 26-31.
- [14] Mufti, N., Bahar, E. & Arisanti, D., 2017. Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Sawo terhadap Bakteri *Escherichia coli* secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*, Volume 6(2), p. 290.
- [15] Normaliska, R., Mirnawati, B. & Hardi, L., 2019. Pola Resistensi Antibiotik pada *Escherichia coli* Penghasil ESBL dari Sampel Lingkungan di RPH-R Kota Bogor. *Jurnal Acta Veterinaria Indonesian*, Volume 7(2), pp. 42-28.
- [16] Sanu, E. K., Sanam, M. U. & Tangkoda, E., 2015. Uji Sensitivitas Antibiotika Terhadap *Staphylococcus Aureus* yang Diisolasi dari Kulit Anjing Di Desa Merbaun, Kecamatan Amarasi Barat Kabupaten Kupang. *Jurnal Kajian Veteriner*, Volume 3(2), pp. 175-189.
- [17] Permenkes, R. I., 2011. *Penggunaan Antibiotik*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- [18] Yogita, S. P., Hendrayana, M. A. & Sukrama, D. M., 2018. Pola Kepekaan Bakteri *Salmonella Typhi* Terisolasi dari Darah Terhadap Siprofloksasin dan Seftriakson di RSUP Sanglah Periode Januari 2015-Maret 2017. *Doaj*, Volume 2(12), pp. 1-6.

- [19] Tursinawati, Y. & Dharmana, E., 2015. Efektivitas Pemberian Kombinasi Produk Herbal dan Antibiotik Terhadap Infeksi *Salmonella typhimurium* Pada Mencit Balb. University Reseach Coloquium.
- [20] Brook, G. et al., 2012. Mikrobiologi Kedokteran. 25 ed. Jakarta: Kedokteran EGC.
- [21] Huda, M., 2013. Pengaruh Madu Terhadap Pertumbuhan Bakteri Gram Positif (*Staphylococcus Aureus*) dan Bakteri Gram Negatif (*Escherichia Coli*). Jurnal Analisis Kesehatan, Volume 2(2), pp. 250-259.
- [22] Kusumaningsih, A., 2010. Beberapa Bakteri Patogenik Penyebab Foodborne Disease. Wartazoa, Volume 20(2), pp. 103.