

**AKTIVITAS ANTIBAKTERI MADU TERHADAP BAKTERI MULTI DRUG
RESISTANT *Salmonella typhi* DAN METHICILLIN-RESISTANT
*Staphylococcus aureus***

Rahma Asriani Panjaitan¹⁾, Sri Darmawati²⁾, Muhammad Evy Prastiyanto²⁾

¹⁾Program Studi DIV Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia
email: rahmasriani@gmail.com

²⁾Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia
email: ciciekdarma@yahoo.com
email: evy_prastiyanto@unimus.ac.id

Abstract

This study aimed to analyze the antibacterial activity of Palm oil Honey against Multi Drug Resistant Salmonella typhi and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus by concentration 50%, 60%, 70%, 80%, 90% and 100%. This research was an experimental test with Posttest Only Control Group Design in an in vitro manner using well diffusion method techniques. The well diffusion method used MHA which made by the well of 5 mm diameter and inserted 200 µL sample then incubated 35 ± 2°C for 24 hours. The results of the study showed the antibacterial activity of Palm oil Honey with zone inhibition against MDR S.typhi 11.4 mm (concentration 90%), 13.4 mm (concentration 100%) and against MRSA 11.7 mm (concentration 100%). The results of zone inhibition of Palm oil honey with concentration 100% against MDR S.typhi was larger than the zone inhibition against MRSA. The palm oil honey inhibition zone against S.typhi MDR bacteria compared with sulfamethoxazole (SXT) antibiotics with 25 mm inhibition zones was included in the intermediate category and the palm oil honey inhibition zone against MRSA bacteria compared with Tetracycline (TE) antibiotics with 23 mm inhibition zone was included in resistant category.

Keywords: Antibacterial Activity, MDR S. typhi, MRSA, Honey, Inhibition Zone

1. PENDAHULUAN

Sejak pertengahan tahun 1980, Multi Drug Resistant *Salmonella typhi* (MDR S. typhi) yang disebabkan oleh strain *S. enteric serovar typhi* telah menyebabkan wabah di beberapa Negara berkembang, sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas terutama pada anak di bawah usia 5 tahun dan pada mereka yang kekurangan gizi (Zaki *et al.*, 2010). Sebelum kasus MDR *S. typhi* pada tahun 1961, ditemukan *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dari isolat klinis *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*) yang kemudian menjadi bakteri patogen di Rumah Sakit di seluruh dunia. Resistensi antibiotik pada berbagai strain bakteri penyebab infeksi menjadi ancaman kesehatan masyarakat (WHO, 2017). Beberapa strain yang resisten kebanyakan terhadap antibiotik konvensional dan ada kekhawatiran bahwa antibiotik baru belum tersedia (Todar, 2012)

Menghadapi kesulitan dan tantangan seperti itu, ada kebutuhan mendesak untuk mencari senyawa antibakteri alternatif yang baru dari sumber alami (Rani *et al.*, 2017). Minat produk

alami baru-baru ini terhadap pengobatan dibenarkan karena menunjukkan khasiat dan tidak menyebabkan resistensi (Padhi *et al.*, 2015). Salah satu produk alami seperti madu menunjukkan sifat antibakteri yang memiliki potensi menghambat aktivitas banyak bakteri patogen termasuk bakteri Gram negatif dan Gram positif (Hassanain *et al.*, 2010).

Penelitian terkait dengan aktivitas antibakteri madu telah dilaporkan. Hasil penelitian Khalil *et al.*, 2014 menggunakan metode difusi dapat dievaluasi adanya potensi madu komersial dengan merk dagang Marhaba, Hamdard, Umm e Shifa dan Azka dalam menghambat pertumbuhan bakteri menghasilkan zona hambat dan dibandingkan dengan antibiotik Gentamicin (10 mg). Hasil uji dilusi agar pada dua jenis madu alami dari Pakistan menghambat pertumbuhan bakteri *S. typhi* yang resisten terhadap banyak jenis obat pada konsentrasi media $9,0 \pm 1,0\%$ (v/v) (Hannan *et al.*, 2009).

Berdasarkan uraian tersebut menunjukkan bahwa madu memiliki potensi antibakteri sebagai alternatif alami menghadapi ancaman kesehatan oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik, maka dilakukan penelitian pada madu dari pohon kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) terhadap pertumbuhan bakteri Multi Drug Resistant *Salmonella typhi* (MDR-*S.typhi*) dan *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) secara *in vitro*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya aktivitas antibakteri pada madu pohon kelapa sawit terhadap pertumbuhan MDR *S.typhi* dan MRSA dengan mengukur zona hambat yang terbentuk.

2. KAJIAN LITERATUR

Pemberian antibiotik pada pasien yang terinfeksi merupakan penanganan terhadap penyakit yang disebabkan bakteri patogen. Selama 70 tahun penanganan dengan menggunakan antibiotik terjadi ketahanan bakteri (resistensi) terhadap beberapa jenis antibiotik (Levy, 1998). Mikroorganisme resistensi antibiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme yang tidak dihambat atau dimatikan oleh antibiotik pada konsentrasi obat yang tercapai dalam tubuh. Kerentanan alamiah banyak bakteri dapat berubah oleh resistensi yang terbentuk akibat pajanan antibiotik (Gould D & Brooker C, 2003).

Beberapa tahun terakhir muncul resistensi antibiotik pada beberapa strain bakteri yang merupakan ancaman serius bagi kesehatan masyarakat (Mouokeu *et al.*, 2011). Strain bakteri *Salmonella typhi* (*S. typhi*) termasuk strain yang resisten terhadap banyak jenis obat antibiotik (Hannan *et al.*, 2009) di antaranya ampicillin, kloramfenikol, streptomycin, sulfonamid dan tetrasiklin (WHO, 2014). Mekanisme resistensi dapat terjadi karena bakteri menghasilkan inaktivator berupa enzim β -laktamase, perubahan target, sehingga kekurangan *Penicillins Binding Protein* (PBP) yang menyebabkan kegagalan dalam mengaktifkan enzim autolisis.

Strain bakteri *staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik merupakan peristiwa paling signifikan dalam sejarah disebut sebagai *Methicillin-Resistensi Staphylococcus aureus* (MRSA) (Stephen & Kathleen, 2012). Kemampuan *Staph. aureus* dalam mengecoh sistem kekebalan tubuh menjadikannya bakteri patogen yang paling sulit diobati (K. Hiramatsu *et al.*, 2014). MRSA diperantarai oleh produksi enzim β -laktamase yang menginaktivkan antibiotik β -laktam (seperti methicillin dan cloxacillin) yang pada awalnya menghentikan infeksi *Staph. aureus* mengalami penurunan fungsi yang menyebabkan bakteri menjadi resisten (WHO, 2014).

Sejak awal peradaban manusia, apiterapi atau yang dikenal sebagai terapi lebah dijadikan resep berbagai macam penyakit dan kesakitan, salah satu produk lebah yang digunakan sebagai terapi adalah madu (Maryann,2000). Madu tidak hanya digunakan sebagai nutrisi tapi juga sebagai obat dalam tradisi kuno. Madu mengandung lebih dari 200 senyawa yang terdiri dari sekitar 38% fruktosa, 31% glukosa, 10% jenis gula lainnya, 18% air dan 3% senyawa lainnya. Namun, dalam 3% senyawa lainnya terdapat campuran senyawa penting yang merupakan kandungan khusus dari madu yaitu, fenolik dan karotenoid (Alvarez-suarez *et al.*, 2010). Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenolik.yang berfungsi sebagai antibakteri dengan membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mengganggu keutuhan membran sel bakteri dengan cara mendenaturasi sel bakteri dan merusak membran sel tanpa dapat diperbaiki (Juliанти, 2008).

Madu dapat digolongkan berdasarkan sumber utama pakan lebahnya dan dapat digolongkan menurut jenis tanaman yang menjadi sumber nektarnya. Jika madu dihasilkan oleh lebah yang mengambil makanannya dari berbagai sumber dan tidak ada tanaman yang dominan dinamakan madu multiflora atau poliflora. Lebah memiliki kecenderungan hanya mengambil nektar dari satu jenis tanaman tertentu. Lebah tersebut baru akan mengambil nektar dari tanaman lain jika nektar dari tanaman tersebut belum mencukupi (Suranto, 2004).

Madu mengandung zat antibakteri sehingga baik untuk mengobati luka luar dan penyakit infeksi. (Suranto, 2004). Beberapa pendekatan non-antibiotik mengenai pengobatan dengan madu yang berfungsi terhadap pertumbuhan bakteri telah dipelajari, (Dinkov *et al.*, 2016). Beberapa uji kepekaan madu terhadap aktivitas antibakteri secara *in vitro* dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu metode difusi dengan: cakram, parit, dan sumuran/*well*, sementara metode yang lain adalah metode dilusi yang terdiri dari dilusi padat, dan dilusi cair (Yuliati, 2017).

3. METODE

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian uji ekperimental dengan teknik *well diffusion method*. Objek penelitian yaitu sampel madu yang diperoleh dari pohon kelapa sawit PT. Nagali Labuhan Batu Utara, Medan, Sumatera Utara dibuat dengan konsentrasi 50%, 60%, 70%, 80%, 90% dan 100%. Sampel bakteri MDR-*S.typhi* dan MRSA diperoleh dari lokasi penelitian Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Semarang. Bakteri MDR *S.typhi* yang digunakan dengan strain BA.074 resisten terhadap antibiotik Nalidix-acid, Fosfomycin dan intermediet terhadap antibiotik Ampicillin. Bakteri MRSA strain sampel 7 dari swab dasar luka pasien dengan diagnosa ulkus punggung penderita HIV dan resisten terhadap antibiotik Methicillin, Benzylpenicillin, Oxacillin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole. Kelompok perlakuan penelitian berdasarkan konsentrasi madu yang diuji terhadap pertumbuhan dua sampel bakteri dan direplikasi sebanyak tiga kali.

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian adalah refrigenator (*Daewoo*), incubator (*Memmert*), micropipet (*Socorex*), autoclave (Serial No. C0000730), cork borer (5mm), vortex (*Heidolph Roax 2000*), gelas ukur (*Pyrex Iwaki*), Petri Dish/cawan petri (*Petriq*), timbangan elektronik (*CHQ*), media kultur *Muller Hinton Agar* (MHA)(Oxoid), *McConkey agar* (MCA)(Hi-media) dan *Blood agar plate* (BAP)(Oxoid), standar McFarland

0.5 (BaCl₂1% dan H₂SO₄1%), Natrium klorida (NaCl) fisiologis 0,9%, Aquabidest, antibiotik Sulfamethoxazole (SXT) dan antibiotik Tetracycline (TE).

Langkah awal yaitu sampel madu uji dibuat dengan konsentrasi 50% 60%, 70%, 80%, 90% dan 100% dilarutkan dengan aquabidest dalam ukuran 1 mL (Voidarou *et al.*,2011). Secara berurutan jumlah madu yang diambil dengan micropipette sebanyak 500µL, 600 µL, 700µL, 800 µL, 900 µL (Jayanthi, Asokan, 2017). Semua sampel madu yang telah dibuat menjadi beberapa konsentrasi di *vortex* untuk menghomogenkan.

Persiapan sampel bakteri uji MDR *S.typhi* dikultur dalam media MCA untuk isolasi selektif diferensiasi dan bakteri uji MRSA dikultur dalam media BAP kemudian diinkubasi pada 35 ± 2⁰C selama 24 jam (Mandal *et al.*, 2010). Selanjutnya strain bakteri murni yang tumbuh pada media masing-masing disubkultur pada media BAP sebagai media *enrichment* untuk peremajaan bakteri dan diinkubasi pada 35 ± 2⁰C selama 24 jam (Hussain *et al.*, 2015). Biakan dari hasil kultur masing-masing diambil 1 ose lalu disuspensikan dengan NaCl 0,9% dan disetarakan dengan standar kekeruhan 0,5 McFarland.

Untuk uji aktivitas antibakteri pada penelitian ini menggunakan teknik *well diffusion method* sesuai dengan penelitian Khalil *et al.*,2014. Dalam metode ini suspensi bakteri yang telah disiapkan diinokulasi pada media MHA dengan *cotton swab* secara penuh dipermukaan agar, inkubasi selama 10 menit, setelah itu sumur disiapkan dengan bantuan *cork borer* steril (diameter 5 mm). Sumuran pada satu lempeng agar yang terdiri dari enam sumuran dimasukkan masing-masing 200 µL madu dengan konsentrasi 50%, 60%, 70%, 80%, 90% dan 100% (murni tanpa dilarutkan). Untuk kontrol positif dan negatif disiapkan lempeng agar lain. Lempeng agar kontrol dibuat dua sumuran 1 untuk dimasukkan aquabidest sebagai kontrol negatif dan 1 untuk kontrol positif. Untuk pengujian terhadap bakteri MDR *S. typhi* digunakan antibiotik Sulfamethoxazole (SXT) dan untuk bakteri MRSA digunakan antibiotik Tetracycline (TE) sebagai kontrol positif. Data hasil diambil dari data primer hitung nilai rata-rata hasil pengukuran zona hambat yang dilakukan tiga kali replikasi dengan satuan millimeter (mm) kemudian ditabulasikan dan disajikan dalam bentuk narasi deskriptif.

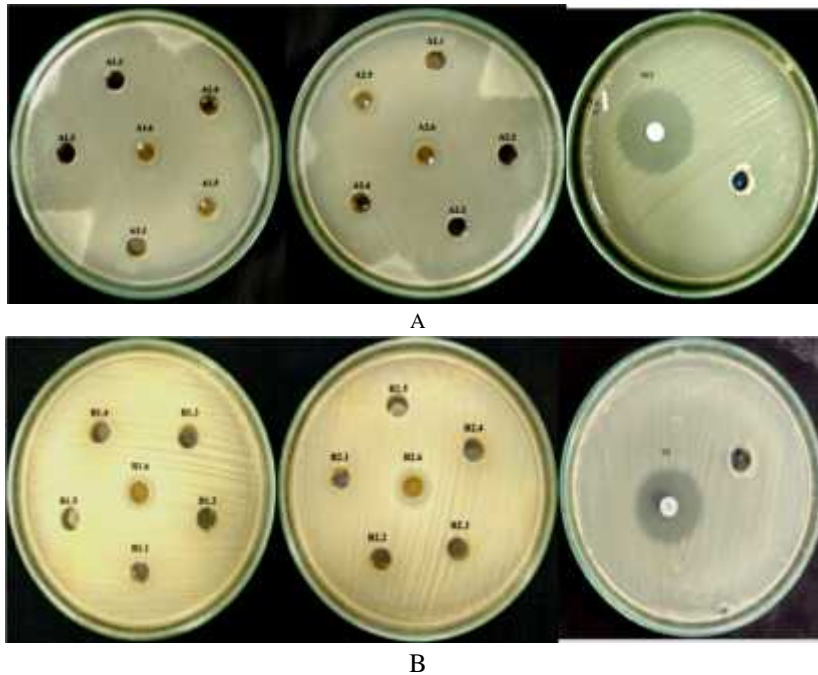
4. HASIL

Hasil penelitian aktivitas antibakteri madu pohon kelapa sawit menunjukkan adanya zona hambat yang diuji secara *in vitro* dengan mengukur zona hambat pada lempeng agar yang dibuat sumuran diisi madu dengan konsentrasi 50%, 60%, 70%, 80%, 90% dan 100% yang pengukurannya menggunakan satuan millimeter disajikan pada Tabel 6 dan Gambar 8.

Tabel 6. Rata-rata Hasil Pengukuran Zona hambat Madu terhadap bakteri MDR *S. typhi* dan MRSA

Bakteri	Diameter zona hambat dari masing-masing Konsentrasi Madu (mm)					Kontrol (mm)		
	50% ^{v/v}	60% ^{v/v}	70% ^{v/v}	80% ^{v/v}	90% ^{v/v}	100%	SXT	TE
MDR <i>S. typhi</i>	-	-	-	-	11.4	13.4	25	-
MRSA	-	-	-	-	-	11.7	-	23

Keterangan : SXT (Sulfamethoxazole), TE (Tetracycline)



Gambar 8. Zona hambat madu dengan konsentrasi ¹50%^{v/v}, ²60%^{v/v}, ³35 ± 20%^{v/v}, ⁴80%^{v/v}, ⁵90%^{v/v} dan ⁶100% dan replikasinya (A) Terhadap pertumbuhan bakteri MDR *S.typhi* dan kontrol positif (B) Terhadap pertumbuhan bakteri MRSA dan kontrol positif, lalu diukur dengan penggaris.

Pada Tabel 6 dapat diketahui bahwa konsentrasi madu 90% dan 100% menghambat pertumbuhan bakteri MDR *S.typhi* membentuk zona hambat sebesar 11.4 mm dan 13.4 mm. Sedangkan pertumbuhan bakteri MRSA dihambat madu pada konsentrasi 100% dengan zona hambat sebesar 11.7 mm. Zona hambat antibiotik SXT sebagai kontrol positif bakteri MDR *S.typhi* sebesar 25 mm dan antibiotik TE sebagai kontrol positif bakteri MRSA sebesar 23 mm.

Hasil diameter zona hambat pada maduyang terbentuk dan dapat dilihat pada Gambar 8 dari teknik *well diffusion method* terhadap pertumbuhan bakteri MDR *S. typhi* dan MRSA dengan konsentrasi 50%^{v/v}, 60%^{v/v}, 70%^{v/v}, 80%^{v/v}, 90%^{v/v} dan 100%, diukur dengan penggaris pada masing-masing lempeng agar dan replikasinya menunjukkan adanya aktivitas antibakteri pada madu pohon kelapa sawit.

Penelitian ini didasarkan dengan pengukuran zona bening pada sekeliling sumuran lempeng agar yang terbentuk diakibatkan senyawa antibakteri berdifusi ke dalam lapisan agar dan menghambat pertumbuhan bakteri dan disebut sebagai zona hambat (Perdana, 2016). Zona hambat yang terbentuk pada umumnya disebabkan oleh potensi madu sebagai antibakteri yang telah dibuktikan dari banyak penelitian salah satunya penelitian khalil *et al.*, 2014 yang mengevaluasi adanya potensi madu untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Secara garis besar potensi madu sebagai antibakteri dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu osmolaritas, pH, aktivitas senyawa peroksida dan non peroksida (Aggad dan Guemour, 2014).

Osmolaritas madu diakibatkan daya osmosis madu yang tinggi, dari 84% komponen yang terkandung pada madu terdiri dari glukosa dan fruktosa dan hanya mengandung air kurang lebih 15% - 21% (Nadhilla,2014). Osmolaritas mengakibatkan terjadi interaksi kuat antara molekul gula dengan molekul air dan meninggalkan molekul air yang sangat sedikit yang tersedia bagi bakteri yang menyebabkan bakteri sulit hidup (Suranto, 2004).

Madu kelapa sawit juga memiliki pH 4.0 yang tingkat keasamannya akan menghambat metabolisme bakteri dan menyebabkan bakteri mudah mengalami lisis dan bakteri mati (suriawiria, 2000). Menurut Molan (2006) bahwa hidrogen peroksida yang terkandung dalam madu dihasilkan oleh glukosa oksidase yang merupakan komponen penghambat melawan bakteri atau sebagai antibakteri. Rustama dan lingga (2005) mengungkapkan bahwa aktivitas senyawa flavonoid terhadap pertumbuhan bakteri dilakukan dengan merusak dinding sel bakteri yang bereaksi dengan gugus alkohol pada senyawa flavonoid sehingga flavonoid masuk ke dalam inti sel, bereaksi dengan DNA sehingga bakteri lisis dan mati.

Pada penelitian ini didapatkan zona hambat tertinggi yang terbentuk terhadap pertumbuhan bakteri MDR *S. typhi* (Gram negatif) sebesar 13.4 mm dan MRSA (Gram positif) sebesar 11.7 mm pada konsentrasi madu 100% yang berarti bahwa madu kelapa sawit lebih dapat menghambat bakteri gram negatif. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan Rio *et al.*, (2012) bahwa bakteri gram negatif lebih sensitif terhadap zat antibakteri pada madu dibandingkan dengan bakteri gram positif.

Adanya perbedaan zona hambat dari bakteri MDR *S. typhi* dan MRSA dapat terjadi akibat perbedaan struktur dinding sel antara bakteri Gram negatif dan Gram positif yang menyebabkan perbedaan respon terhadap berbagai perlakuan dan kandungan suatu bahan (Astrini *et al.*, 2014).

Mekanisme senyawa aktif pada madu sesuai dengan beberapa cara kerja antibakteri secara umum yang dapat dibagi menjadi empat cara. Beberapa cara yang sesuai tersebut, yaitu melalui penghambatan sintesis protein dan melalui penghambatan sintesis asam nukleat (Jawetz, 2007). Hal tersebut berkaitan dengan kontrol positif yang digunakan dalam penelitian ini seperti mekanisme kerja antibiotik TE yang bekerja untuk menghambat sintesis protein terhadap bakteri MRSA dengan hasil pengukuran zona hambat sebesar 23 mm dan mekanisme kerja antibiotik SXT yang menghambat sintesis asam nukleat terhadap bakteri MDR *S. typhi* dengan hasil pengukuran zona hambat sebesar 25 mm.

Antibiotik yang juga sebagai agen antibakteri digunakan sebagai kontrol positif dibandingkan dengan aktivitas antibakteri pada madu yang disesuaikan dengan kriteria zona hambat menurut CLSI. Adapun hasil dari pengukuran zona hambat pada madu terhadap pertumbuhan bakteri MDR *S. typhi* dibandingkan dengan antibiotik SXT termasuk dalam kategori *intermediet* dan hasil zona hambat madu terhadap pertumbuhan bakteri MRSA dibandingkan dengan antibiotik TE termasuk dalam kategori *resistant*.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa madu pohon kelapa sawit menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap MDR *S. typhi* dengan zona hambat 11.4 mm (konsentrasi 90%, 13.4 mm (konsentrasi 100%) dan terhadap MRSA dengan zona hambat 11.7 mm (konsentrasi 100%).

6. REFERENSI

- Aggad,H., Guemour, D. 2014. Honey Antibacterial Activity.*Medicinal and aromatic plants*. Vol3(2):1-2
- Alvarez-suarez, J. M., Giampieri, F., & Battino, M. (2013). Honey as a Source of Dietary Antioxidants : Structures , Bioavailability and Evidence of Protective Effects Against Human Chronic Diseases.*Bentham Science Publishers*,Vol 20:621–638.
- Astrini, D., Wibowo, M.S., Nugrahani, I. 2014. Aktivitas Antibakteri Madu Pahit Terhadap Bakteri Gram Negatif dan Gram Positif Serta Potensinya Dibandingkan Terhadap Antibiotik Kloramfenikol, Oksitetrasiklin dan Gentamisin. Bandung. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, Vol 39(3&4):75-83.
- Bueno-Costa, F.M., Zambiazzi, R.C., Bohmer, B.W., Chaves, F.C., Silva, W.D.,Zanusso, J.T., Dutra, I. 2016. Antibacterial and Antioxidant Activity of Honeys From the State of Rio Grande do sul, Brazil. *LWT-Food Science and Technology*, Vol 65:333-340.
- CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute). 2017. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 27th Ed.* CLSI Supplement M100, Wayner PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Dinkov, D., Stratev, D., Balkanska, R., & Sergelidis, D. 2016. Antibacterial activity of Royal Jelly and Rape Honey Against Methicilin –Resistant *Staphylococcus aureus* STRAINS.*Journal Food and Health Science*, Vol 2(2):67–73.
- Gould, D., C. Brooker. 2003. *Mikrobiologi terapis untuk perawat*. Jakarta: EGC.
- Hannan, A., Barkaat, M., Usman, M., Gilani, W. A., & Sami, W. 2009. In Vitro Antibacterial Activity of Honey Against Clinical Isolates of Multi-Drug Resistant Typhoidal Salmonellae. *Pakistan J. Zool*, Vol 41(1):1–6.
- Hassanain AT., Alyaa AK., Karim AJ. 2010.Antimicrobial Effect of Malaysian Honey on Some Human Pathogens: an in vitro study. *The International Mediacal Journal Malaysia*, Vol 9(2):15-18.
- Hiramatsu, K., Katayama, Y., Matsuo, M., Sasaki, T., Morimoto, Y., Sekiguchi, A., & Baba, T. 2014. *Multi-drug-resistant Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. *Journal of Infection and Chemotherapy*, Vol 20(10):593–601.
- Hussain, M. B., Hannan, A., Akhtar, N., Fayyaz, G. Q., Imran, M., Saleem, S., & Qureshi, I. A. 2015. Evaluation of the antibacterial activity of selected Pakistani honeys against multi-drug resistant *Salmonella typhi*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, Vol 32:1–9.
- Jawetz, Melnick&Adelberg. 2007. *Medical Microbiology 24th Ed.* USA. The McGrawHill Companies.
- Khalil, A.T., Khan, I., Ahmad, K., Khan, Y. A., Khan, J., Shinwari, Z.K. 2014. Antibacterial Activity of Honey in North-West Pakistan Against Select Human Patogens. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, Vol 34(1):86-89.
- Mandal, S., Debmandal, M., Pal, N. K., & Saha, K. 2010. Antibacterial activity of honey against clinical isolates of *Escherichia coli* , *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella enterica serovar typhi*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*,Vol 3(12):961–964.
- Molan, P.C. 2006.The Evidence Supporting the use of Honey as a wound dressing. *Int J Lou:Extreme Wounds*, Vol 5:40-54
- Mouokeu, R.S., Ngono, R.A.N., Koanga, M.M., Tiabou, A.T., Njateng, G.S.S., Tamokou, J.D.D., Kuate, J.R. 2011. Antibacterial and Dermal toxicological profiles of ethyl acetat extract from *Crassocephalum bauchiense* (Hutch.) Milne-Redh (Asteraceae). *BMC Complementary & Alternative Medicine*, Vol 11(43):1-7.
- Nadhilla, N.F. 2014. The Activity of Antibacterial Agent of Honey Against *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Majority* Vol.3(7): 96-98.

- Padhi, L., Panda, S.K. 2015. Antibacterial Activity of *Eutherine bulbosa* Against Multi-drug Resistant Bacteria. *Journal of Acute Medicine*, Vol 5:53-61.
- Perdana R., Setyawati, T. 2016. Uji In-Vitro Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri *Salmonella typhi* di Kota Palu. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, Vol 3(1):11-22.
- Rani, G.N., Bubumuru, R., Bandaru, N.R. 2017. Antimicrobial Activity of Honey with Special Reference to Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Vol 11(8):5-8.
- Rio, Y.B.P., Aziz, D., Asterina. 2012. Perbandingan Efek Antibakteri Madu Asli Sikabu dengan Madu Lubuk Minturun Terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Vol.1(2): 59-62.
- Rustama MM, Lingga MA. 2005. Uji Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak Air dan Etanol Bawang Putih (*Allium sativum L.*) terhadap Bakteri Gram Negatif dan Gram Positif yang Diisolasi dari Udang Dogol (*Metapenaeus monoceros*), Udang Lobster (*Panulirus sp.*), dan Udang Rebon (*Mysis Acetes*). *Jurnal Biotika*, Vol 5(2):35-40.
- Suranto, A. 2004. *Khasiat dan manfaat madu herbal*. Depok:PT. AgroMedia Pustaka.
- Suriawiria, U. 2000. *Pengantar Mikrobiologi Umum*. Bandung. Angkasa Bandung.
- S, J. N. A. 2017. Antibacterial Activity of Honey Samples on Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolated From Human Conjunctiva. *IOSR Journal of Pharmacy*, Vol 7(10):39–45.
- Todar, K., (2012). *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. Available from <http://www.textbookofbacteriology.net>. [Diakses Maret 2018].
- Voidarou, C., A. Alexopoulos., S. Plessas., A. Karapanou., I. Mantzourani., E. Stavropoulou., K. Fotou., A. Tzora., I. Skoufos., E. Bezirtzoglou. 2011. Antibacterial activity of different honeys against pathogenic bacteria. *J. Elsevier*, Vol 17:375-379.
- WHO [World Health Organization]. 2014. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. <http://apps.who.int/ins/bit-stream/10665/112642/1-eng.pdf>. [Diakses Februari 2018].
- Yuliati. 2017. Uji Efektivitas Larutan Madu Sebagai Antibakteri Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosae* dengan Metode Disk Diffusion. *Jurnal Proesi Medika*, Vol 11(1):10-22
- Zaki, S. A., & Karande, S. (n.d.). 2011. Review article Multi drug-resistant typhoid fever : a review. *J. Infect Dev Ctries*, Vol 5(5):24–27.