POTENSI ANTIBAKTERI FRAKSI AKTIF DAUN ALPUKAT (PERSEA AMERICANA MILL) DALAM MENGHAMBAT PERTUMBUHAN BAKTERI SHIGELLA DYSENTERIAE

Septi Purnamasari^{1*}, Rara Inggarsih², Masayu Farah Diba³, Arwan Bin Laeto⁴, Devina Firya Yasmin Arneldi⁵, Athira Khairunnisa⁶

Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya^{1,2}
Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya³
Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriiwjaya⁴
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya^{5,6}
**Corresponding Author: septipurnamasari@fk.unsri.ac.id

ABSTRAK

Diare masih menjadi masalah utama terutama pada kelompok umur balita dan anak-anak. World Health Organization (WHO) mendefinisikan diare sebagai kejadian buang air besar dengan konsistensi lebih cair dari biasanya dengan frekuensi tiga kali atau lebih dalam rentang waktu 24 jam. Shigella dysenteriae adalah bakteri anaerob fakultatif, non-motil, dan gram negatif yang menyebabkan diare parah dan penyakit disentri yang disebut shigellosis atau disentri basiler. merekomendasikan golongan fluoroquinolone seperti ciprofloxacin dan levofloxacin sebagai lini pertama untuk mengobati bakteri patogen. Namun, penggunaan fluoroquinolone terbatas dalam pengobatan infeksi tertentu karena telah dilaporkan beberapa kasus resistensi mikroba pada bakteri salmonella dan shigella. Alpukat (Persea americana Mill.) dikenal sebagai salah satu tumbuhan obat yang memiliki sifat antibakteri karena mengandung senyawa antibakteri seperti saponin, alkaloid, dan flavonoid dalam buah, biji, dan daunnya. Selain itu, daun alpukat juga mengandung polifenol, sementara buahnya mengandung tannin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas fraksi daun alpukat terhadap bakteri S. dysenteriae. Metode yang digunakan adalah difusi agar (Kirby-Bauer) dengan variasi konsentrasi larutan uji. Hasil penelitian diperoleh jenis fraksi yang aktif dari duan alpukat (Persea americana Mill.) dalam menghambat pertumbuhan S.dysenteriae adalah fraksi etil asetat. Golongan senyawa antibakteri yang terdapat dalam fraksi etil asetat daun alpukat adalah golongan alkaloid, flavonoid, steroid, tannin dan saponin. Konsentrasi hambat minimum (KHM) fraksi etil asetat dari daun alpukat adalah 250µg/ml dalam menghambat bakteri S.dysenteriae.

Kata kunci : antibakteri, daun alpukat (Persea Americana Mill.), shigella dysenteriae

ABSTRACT

Diarrhea is still a major problem, especially in the toddler and child age groups. The World Health Organization (WHO) defines diarrhea as the occurrence of defecation with a consistency that is more liquid than usual with a frequency of three or more in a 24 hour period. Shigella dysenteriae is a gramnegative, non-motile, facultative anaerobic bacterium that causes severe diarrhea and a dysentery disease called shigellosis or bacillary dysentery. Avocado (Persea americana Mill.) is known as a medicinal plant that has antibacterial properties because it contains antibacterial compounds such as saponins, alkaloids and flavonoids in its fruit, seeds and leaves. Apart from that, avocado leaves also contain polyphenols, while the fruit contains tannins. This study aims to see the effectiveness of avocado leaf fractions against S. dysenteriae bacteria. The method used is agar diffusion (Kirby-Bauer) with variations in the concentration of the test solution. The research results showed that the active fraction of avocado duan (Persea americana Mill.) in inhibiting the growth of S.dysenteriae was the ethyl acetate fraction. The classes of antibacterial compounds contained in the ethyl acetate fraction of avocado leaves are alkaloids, flavonoids, steroids, tannins and saponins. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the ethyl acetate fraction from avocado leaves is 250µg/ml in inhibiting S.dysenteriae bacteria.

Keywords: avocado leaves (Persea Americana Mill.), antibacterial, shigella dysenteriae

PENDAHULUAN

Diare masih menjadi masalah utama terutama pada kelompok umur balita dan anak-anak. World Health Organization (WHO) mendefinisikan diare sebagai kejadian buang air besar dengan konsistensi lebih cair dari biasanya dengan frekuensi tiga kali atau lebih dalam rentang waktu 24 jam(World Health Organization, 2016). Berdasarkan laporan United Nations International Children's Emergency Fund, diare dalam berbagai bentuknya umumnya menjadi salah satu dari lima penyebab utama kematian di negara-negara berkembang. Diare juga menjadi penyebab kematian kedua terbanyak pada anak-anak di bawah usia lima tahun. Sekitar 40% dari total kematian anak setiap tahun disebabkan oleh pneumonia dan diare(Berhe et al., 2019). Di Indonesia penyakit diare merupakan penyakit yang umum terjadi dan memiliki potensi untuk menyebabkan kejadian luar biasa (KLB), serta masih menjadi penyebab angka kematian terutama pada anak-anak balita(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Shigella dysenteriae adalah bakteri anaerob fakultatif, non-motil, dan gram negatif yang menyebabkan diare parah dan penyakit disentri yang disebut shigellosis atau disentri basiler. S. dysenteriae menginfeksi saluran pencernaan manusia dan primata yang mengakibatkan gejala demam, kram perut, dan diare berair atau berdarah(Jalal et al., 2022).

infeksi dysenteriae Pengobatan S. biasanya melibatkan merekomendasikan golongan fluoroquinolone seperti ciprofloxacin dan levofloxacin sebagai lini pertama untuk mengobati bakteri patogen. Namun, penggunaan fluoroquinolone terbatas dalam pengobatan infeksi tertentu karena telah dilaporkan beberapa kasus resistensi mikroba pada bakteri salmonella dan shigella. Penggunaan fluoroquinolone saat ini juga dihadapkan pada peringatan serius yang dikeluarkan oleh FDA, termasuk risiko diseksi aorta, hipoglikemia, gangguan kesehatan mental, serta tendinitis dan ruptur tendon(Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2023). Oleh karena itu, diperlukan penelitian terkait alternatif pengobatan yang efektif dan dapat mengatasi masalah resistensi antibiotik. xcPemanfaatan tumbuhan obat sebagai pengobatan tradisional dianggap efektif karena jarang menimbulkan dampak negatif yang merugikan. Potensi *Persea americana* Mill., juga dikenal dengan nama alpukat, sebagai salah satu tumbuhan yang kaya di Indonesia belum sepenuhnya di eksplorasi(Wijaya, 2020).

Alpukat (*Persea americana mill.*) adalah tanaman dari golongan *Lauraceae* yang tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Pengembangan penggunaan bagian tumbuhan, seperti daun, sebagai obat herbal atau tradisional serta penemuan senyawa baru dengan sifat antibakteri mulai meningkat. Daun alpukat telah digunakan secara empiris sebagai tanaman obat untuk mengobati berbagai penyakit seperti sariawan, hipertensi, menjaga kelembapan kulit wajah, sakit gigi, peradangan, dan diabetes.(Studi Sarjana Farmasi et al., n.d.) Alpukat dikenal sebagai salah satu tumbuhan obat yang memiliki sifat antibakteri karena mengandung senyawa antibakteri seperti saponin, alkaloid, dan flavonoid dalam buah, biji, dan daunnya. Selain itu, daun alpukat juga mengandung polifenol, sementara buahnya mengandung tannin.(Wulandari dkk., 2019.)

Penelitian mengenai potensi daun alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai antibakteri yang dilakukan oleh Irna pada tahun 2020 menunjukkan bahwa daun alpukat mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, dan quersetin yang terbukti menghambat bakteri.(Wijaya, 2020) Walaupun demikian, belum ada penelitian khusus yang menguji efektivitas ekstrak etanol terhadap *Shigella dysenteriae*. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas fraksi daun alpukat terhadap bakteri *Shigella dysenteriae*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium secara *in vitro*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Laboratotium Mikrobiologi Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Palembang. Sampel bakteri pada penelitian ini adalah bakteri *S.dysenteriae* yang diperoleh dari Balai Laboratorium Kesehatan Yogyakarta dan dibiakkan di BBLK Sumatera Selatan. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah autoklaf, blender, botol selai, botol vial, lampu Bunsen, cawan petri, labu Erlenmeyer, corong gelas, gelas beker, *hair dryer*, *hot plate*, incubator, jangka sorong, jarum ose, jarung suntikan (*syringe*), kapas, kertas cakram, kertas saring, timbangan analitik, labu pisah, *magnetic stirrer*, pinset, rak tabung reaksi, *rotary vacuum evaporator*, spatula, spidol, dan tisu. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah daun alpukat kering (*Persea americana* Mill) diperoleh dari Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat Tradisional (B2P2TOOT), Tawangmangu, Jawa Tengah, Indonesia alkohol 70%, larutan n-heksan, larutan etil asetat, larutan etanol, *Mueller Hinton*, *Nutrient Broth*, dan larutan *dimetilsulfoksida* (DMSO).

Tahapan penelitian ini dimulai dari pembuatan simplisia daun alpukat. Pembuatan ekstrak daun alpukat dengan maserasi, pembuatan fraksinasi dengan metode fraksinasi caircair, pengujian aktivitas antibakteri fraksi daun alpukat, pembuatan konsentrasi daun alpukat dan penentuan nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) fraksi aktif. Parameter pada penelitian ini adalah diameter zona hambat dan konsentrasi hambat minimum (KHM).

HASIL

Fraksinasi Ekstrak Daun Alpukat (Persea americana Mill)

Hasil ekstraksi dari simplisia daun alpukat (*Persea americana* Mill.) menggunakan pelarut etanol 96% menggunakan metode maserasi, seberat 250 gram diperoleh ekstrak sebanyak 27,8 gram dalam bentuk pasta dengan persentase ekstrak 11,2%.

Tabel 1. Fraksinasi Ekstrak Daun Alpukat (Persea americana Mill)

	- 1 4 1 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		
Pelarut	Berat Fraksi (g)	Persen berat (%)	
n-heksan	0,89	1,89	
Etil asetat	12,76	27,14	
Etanol air	33,214	70,66	
Total	47	100	

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat bahwa hasil fraksinasi ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dengan pelarut etanol air memiliki berat yang lebih besar yaitu 33,2gram (70,66%) dibandingkan dengan berat fraksi n-heksan dan etil asetat. Perbedaan berat fraksi yang diperoleh dari masing-masing pelarut yang digunakan tidak mempengaruhi aktivitas antibakteri. Pelarut-pelarut tersebut mempunyai kemampuan memisahkan senyawa dalam fraksi berdasarkan kepolarannya.

Skrining Fitokimia Daun Alpukat (Persea americana Mill)

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui adanya kandungan metabolit sekunder yang terkandung pada tanaman. Hasil yang didapat dari skrining fitokimia ekstrak dan fraksifraksi dari daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dapat dilihat pada tabel 2

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan hasil kualitatif skrining fitokimia pada ekstrak dan fraksi daun alpukat menunjukkan senyawa alkaloid, flavonoid dan saponin terdapat pada esktrak dan semua fraksi (n-heksan, etil asetat dan etanol air) daun alpukat. Senyawa triterpenoid terdapat pada fraksi etanol air daun alpukat. Senyawa steroid terdapat pada

ekstrak, fraksi n-heksan dan fraksi etil asetat daun alpukat. Senyawa tanin terdapat pada ekstrak dan fraksi etil asetat daun alpukat.

Tabel 2. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Alpukat

Senyawa kimia	Ekstrak	Fraksi n-heksan	Fraksi etil asetat	Fraksi etanol air
Alkaloid	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+
Triterpenoid	-	-	-	+
Steroid	+	+	+	=
Tanin	+	-	+	=
Saponin	+	+	+	+

Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Daun Alpukat terhadap Pertumbuhan Shigella Dysenteriae

Uji aktivitas antibakteri dari fraksi n-heksan, etil asetat dan etanol air dilakukan dengan metode difusi agar untuk mengetahui fraksi mana yang aktif pada bakteri uji. Konsentrasi fraksi yang digunakan adalah 4000µg/ml dengan pelarut DMSO. Hasil uji aktivitas antibakteri dari masing-masing fraksi dapat dilihat pada tabel 3:

Tabel 3. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi N-Heksan, Etil Asetat, dan Etanol Air Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Berdasarkan tabel 3 ekstrak dan semua fraksi menunjukkan kemampuan dalam menghambat pertumbuhan *S. dysenteriae*. Fraksi etil asetat mempunyai besar zona hambat yang paling tinggi dibandingkan dengan fraksi-fraksi yang lain. Diameter zona hambat pada fraksi etil asetat terhadap *S. dysenteriae* sebesar 9 mm.

Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Fraksi Etil Asetat terhadap Shigella Dysenteriae

Penentuan nilai konsentrasi hambat minimum bertujuan untuk mengetahui kekuatan aktivitas antibakteri dari fraksi aktif etil asetat daun alpukat. Pada penelitian ini penentuan konsentrasi hambat minimum berdasarkan penurunan konsentrasi yang dimulai 2000 μ g/ml, 1000 μ g/ml, 500 μ g/ml, 250 μ g/ml, 125 μ g/ml. Hasil KHM dari fraksi etil asetat dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Fraksi Etil Asetat terhadap Bakteri S.dysenteriae

Konsentrasi Fraksi (µg/ml)	Rata-rata Diameter Hambat (mm±sd)	
2000	$10,41 \pm 2,33$	
1000	$8,65 \pm 1,05$	
500	$7,95 \pm 1,54$	
250	$6,63 \pm 0,64$	
125	0	
Kontrol positif	$39,6 \pm 2,63$	
Kontrol negatif	0	

Berdasarkan tabel 4 diameter zona hambat terbesar pada konsentrasi 2000μg/ml dengan diameter 10,4 mm pada bakteri uji *S. dysenteriae* sedangkan diameter zona hambat terkecil terdapat pada konsentrasi 250 μg/ml dengan diameter 6,6 mm pada bakteri *S. dysenteriae*. Pada penelitian ini terjadi penurunan diameter zona hambat mulai dari konsentrasi terbesar sampai ke konsentrasi terkecil. Sehingga semakin kecil konsentrasi, maka semakin kecil pula diameter zona hambat yang terbentuk.

PEMBAHASAN

Ekstraksi dilakukan dengan pelarut etanol 96%, metode maserasi 2x24 jam dengan pengulangan sebanyak 3 kali. Hasil ekstraksi dari simplisia daun alpukat (*Persea americana* Mill.), seberat 250 gram diperoleh ekstrak sebanyak 27,8 gram dalam bentuk pasta dengan persentase ekstrak 11,2%. Etanol 96% dipilih karena termasuk pelarut yang bersifat semipolar sehingga memiliki kemampuan mengekstraksi dengan rentang polaritas yang lebar mulai dari senyawa polar hingga nonpolar (Perdana et al., 2016). Jumlah ekstrak yang diperoleh dari hasil ekstraksi dengan etanol 96% sebesar 27,8 gram lebih banyak dibandingkan dengan penelitian Sulistyani et al (2022) dengan 200 g simplisia daun alpukat yang dilarutkan dengan etanol 96% didapatkan 15,81%.(Sulistyani et al., 2022) Beberapa faktor yang dapat memengaruhi proses ekstraksi yaitu jenis pelarut yang digunakan, ukuran partikel, metode ekstraksi dan lamanya proses ekstraksi.(Salamah et al., 2017) Selain itu faktor biologis seperti bagian tanaman, jenis tanaman, waktu panen dan lokasi pertumbuhan juga memengaruhi hasil ekstraksi(Sulistyani dkk., 2022).

Fraksinasi dilakukan dengan menggunakan metode fraksinasi cair-cair (FCC). Fraksinasi cair-cair bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa kimia dalam campuran senyawa dengan menggunakan beberapa metode pemisahan. Fraksinasi dilakukan dengan bertahap, berdasarkan Tingkat kepolarannya. Proses fraksinasi dilakukan secara berurutan, dimulai dari pelarut non polar hingga pelarut polar.(Purwanto, 2015)Metode fraksinasi melibatkan distribusi suatu zat terlarut (solute) di antara dua pelarut yang tidak bercampur. Solute akan terdistribusi dengan sendirinya ke dalam dua pelarut tersebut setelah dikocok dan dibiakkan secara terpisah. Pelarut yang digunakan pada fraksinasi adalah pelarut n-heksan, etil asetat dan etanol air. Pelarut-pelarut ini mempunyai kemampuan untuk menarik senyawa yang terdapat dalam ekstrak secara bertahap-tahap. Hasil persentase rendemen fraksi dari ekstrak pada penelitian berbeda dari hasil penelitian Sulistyani (2022) dengan persentase rendemen fraksi n-heksan 27,41%, fraksi etil asetat 8,34% dan fraksi etanol 15,83% dari daun alpukat.(Sulistyani dkk., 2022) Perbedaan hasil yang didapat kemungkinan dikarenakan berbedanya lokasi pertumbuhan tanaman.

Pada uji skrining fitokimia didapatkan senyawa alkaloid, flavonoid dan saponin pada esktrak dan senyawa triterpenoid pada fraksi etanol air. Senyawa steroid terdapat pada ekstrak, fraksi n-heksan dan fraksi etil asetat daun alpukat. Senyawa tanin terdapat pada ekstrak dan fraksi etil asetat daun alpukat. Penelitian serupa Wulandari (2019), hasil uji kualitatif kandungan senyawa fitokimia ekstrak etanol kulit buah alpukat mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan polifenol(Wulandari dkk., 2019). Pada penelitian Azzahra (2019) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun alpukat mengandung alkaloid, flavonoid, tannin dan saponin (Azzahra dkk., 2019). Selanjutnya dilakukan pengujian aktivitas antibakteri frkasi n-heksan, etil asetat dan etanol air terhadap bakteri Shigella, dan didapatkan Diameter zona hambat pada fraksi etil asetat terhadap *S. dysenteriae* sebesar 9mm. Berdasarkan diameter yang terbentuk oleh fraksi etil asetat termasuk dalam kategori kekuatan daya antibakteri yang lemah. Menurut David dan Stout (1971) terdapat 4 kategori sebagai klasifikasi dari zona hambat yaitu lebih besar dari 20 mm; kategori sangat kuat, 10-20 mm kategori kuat, 5-10mm kategori lemah dan lebih kecil dari 5 mm tidak memberikan respon

(Davis & Stout, 1971). Adanya perbedaan diameter zona hambat yang terbentuk dari masing-masing fraksi terhadap bakteri uji menunjukkan bahwa adanya perbedaan senyawa aktif yang terkandung di dalam ketiga fraksi daun alpukat sehingga kemampuan masing-masing fraksi dalam menghambat pertumbuhan *S. dysenteriae* juga berbeda. Kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri ditunjukkan dengan terbentuknya zona hambat di sekitar kertas cakram. Zona hambat merupakan daerah bening di sekitar kertas cakram yang tidak ditumbuhi bakteri uji karena pada kertas cakram terkandung senyawa antibakteri.

Penentuan nilai konsentrasi hambat minimum dilakukan untuk menguji kekuatan aktivitas antibakteri dari fraksi etil asetat daun alpukat. Pada hasil pengujian didapatkan penurunan diameter zona hambat dari konsentrasi 2000 µg/ml sampai konsentrasi 125 µg/ml. Daya aktivitas fraksi menurun seiring dengan penurunan konsentrasi, sehingga diameter yang terbentuk semakin kecil (Ode Sitti Musnina et al., 2019). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya Yuniarty et al (2017) ekstrak daun alpukat mampu menghambat pertumbuhan Escherichia coli pada konsentrasi 25%, 50% dan 75% dengan pertumbuhan zona hambat 2,5 mm, 3,5 dan 6 mm(Yuniarty et al., 2017). Penelitian Sari et al (2016), pada pengujian fraksi etil asetat daun alpukat terhadap pertumbuhan bakteri Escherichia coli dengan konsentrasi 10%, 5%, dan 3% memiliki zona bunuh sebesar 6,60 mm, 6, 17 mm, dan 5, 59 mm (Ulfa Sari et al., n.d.).

Konsentrasi 250 μg/ml merupakan nilai KHM terhadap bakteri yang diujikan terhadap bakteri *S. dysenteriae* dan terkategori cukup kuat. Hal ini sesuai dengan teori Holetz et al (2002) yaitu konsentrasi hambat minimum < 100 μg/ml terkategori sangat kuat, 100-500 μg/ml terkategori cukup kuat, 500-1000 μg/ml terkategori lemah dan > 1000 μg/ml berarti tidak memiliki aktvitas antibakteri.(Holetz et al., 2002) Hasil penelitian ini memiliki perbedaan dengan penelitian sebelumnya yaitu pada penelitian Sari (2016) nilai KHM fraksi etil asetat daun alpukat terhadap bakteri *S. dysenteriae* berada pada konsentrasi 5,59 mm. Adanya perbedaan konsnetrasi pada penelitian ini dan penelitian terdahulu diduga karena beberapa faktor yaitu jenis pertumbuhan tanaman alpukat dan medium uji yang digunakan.(Ulfa Sari et al., n.d.)

Berdasarkan hasil penelitian, fraksi etil asetat daun alpukat konsentrasi 2000 μ g/ml, 1000 μ g/ml, 500 μ g/ml, 250 μ g/ml memiliki diameter zona hambat yang lebih kecil dibandingkan dengan kontrol positif ciprofloksasin. Berdasarkan CLSI (2013), diameter zona hambat yang terbentuk pada fraksi etil asetat daun alpukat termasuk kategori sensitivitas terhadap bakteri *S. dysenteriae*. Hal ini menunjukkan fraksi etil asetat daun alpukat memiliki aktivitas antibakteri, tetapi potensinya sebagai antibakteri tidak sebanding dengan antibiotic ciprofloksasin(Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013).

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa golongan senyawa antibakteri yang terdapat dalam fraksi etil asetat daun alpukat adalah golongan alkaloid, flavonoid, steroid, tannin dan saponin. Konsentrasi hambat minimum (KHM) fraksi etil asetat dari daun alpukat adalah 250 µg/ml dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. dysenteriae*

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan PLP-PPM Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah mendukung pendanaan skema hibah penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Azzahra, F., Arefadil Almalik, E., & Atkha Sari, A. (2019). *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat (Azzahra dkk*.
- Berhe, H. W., Makinde, O. D., & Theuri, D. M. (2019). Parameter estimation and sensitivity analysis of dysentery diarrhea epidemic model. *Journal of Applied Mathematics*, 2019. https://doi.org/10.1155/2019/8465747
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). *CDC Yellow Book 2024 Health Information for International Travel* (J. B. Nemhauser, Ed.). Oxford University Press, Incorporated.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2013). M100-S23 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. www.clsi.org
- Davis, W. W., & Stout, T. R. (1971). Disc Plate Method of Microbiological Antibiotic Assay II. Novel Procedure Offering Improved Accuracy'. In *APPLIED MICROBIOLOGY* (Vol. 22. Issue 4).
- Holetz, F. B., Pessini, G. L., Sanches, N. R., Cortez, D. A. G., Nakamura, C. V., & Filho, B.
 P. D. (2002). Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 97(7), 1027–1031.
- Jalal, K., Abu-Izneid, T., Khan, K., Abbas, M., Hayat, A., Bawazeer, S., & Uddin, R. (2022). Identification of vaccine and drug targets in Shigella dysenteriae sd197 using reverse vaccinology approach. *Scientific Reports*, 12(1). https://doi.org/10.1038/s41598-021-03988-0
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). *PROFIL KESEHATAN INDONESIA* 2021 (F. Sibuea, B. Hardhana, & W. Widiantini, Eds.). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Ode Sitti Musnina, W., Wahyuni, Malik, F., Oktaviani Timung, Y., Sabandar, C. W., & Sahidin. (2019). Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol dan Fraksi Organik Rimpang Wualae (Etlingera elatior (Jack) R.M. Smith). 5(1), 1–6.
- Perdana, R., Setyawati, T., Program, M., Dokter, S. P., Kedokteran, F., Kesehatan, I., Tadulako, U., & Biokimia, D. (2016). Uji in-vitro sensitivitas antibiotik terhadap bakteri salmonella typhi di kota palu. In *Jurnal Ilmiah Kedokteran* (Vol. 3, Issue 1).
- Purwanto, S. (2015). *Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Aktif Ekstrak Daun Senggani (Melastoma malabathricum L) TERHADAP Escherichia coli.* 2(2).
- Salamah, N., Rozak, M., & Al Abror, M. (2017). Pengaruh metode penyarian terhadap kadar alkaloid total daun jembirit (Tabernaemontana sphaerocarpa. BL) dengan metode spektrofotometri visibel. *Pharmaciana*, 7(1), 113. https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v7i1.6330
- Studi Sarjana Farmasi, P., Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan, S., Nasri, N., Estefania Kaban, V., Dharmawan Syahputra, H., Satria, D., & Studi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan, P. (n.d.). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Alpukat (Persea americana Mill.) Terhadap Escherichia coli, Salmonella typhi, dan Pseudomonas aeruginosa (Vol. 5).
- Sulistyani, N., Angelita, L., & Nurkhasanah, N. (2022). Inhibitory Activity of Parsea americana Mill. Peels Extract and Fraction Containing Phenolic Compound Against Staphylococcus aureus ATCC 25923. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 19(1), 1–7. https://doi.org/10.24071/jpsc.003005
- Ulfa Sari, A., Annisa, N., Ibrahim, A., Rijai Laboratorium penelitian dan pengembangan farmaka tropis, l., farmasi universitas mulawarman, f., & timur, k. (n.d.). Uji aktivitas

- antibakteri fraksi daun alpukat (persea americana mill) terhadap bakteri escherichia coli dan staphylococcus aureus. *Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian Ke-4*.
- Wijaya, I. (2020). Potensi Daun Alpukat (Persea Americana Mill) Sebagai Antibakteri. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(2), 695–701. https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.381 World Health Organization. (2016). *WHO | Diarrhoea*. Diarrhoea.
- Wulandari, G., Abdul Rahman, A., & Rubiyanti, R. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (Persea Americana Mill) Terhadap Staphylococcus Aureus Atcc 25923 Antibacterial Activity Of Avocados Peel (Persea Americana Mill) Extract On Staphylococcus Aureus Atcc 25923. *Media Informasi*, 15(1), 74–80.
- Wulandari, G., Abdul Rahman, A., Rubiyanti, R., Studi DIII Jurusan Farmasi, P., Kemenkes Tasikmalaya, P., & Email, I. (n.d.). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (Persea Americana Mill) Terhadap Staphylococcus Aureus Atcc 25923 Antibacterial Activity Of Avocados Peel (Persea Americana Mill) Extract On Staphylococcus Aureus Atcc 25923.
- Yuniarty, T., Hasjim, L., Analis, D. J., Poltekkes, K., Kendari, K., & Analis, M. J. (2017). Uji Daya Hambat Sari Daun Alpukat (Persea Americana Mill) Terhadap Pertumbuhan Escherichia Coli. *Health Information : Jurnal Penelitian*, 9.