

Skrining Fitokimia dan Uji Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Buah Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap *Salmonella typhi*

Phytochemicals Screening and Evaluation of Antibacterial Effect of Ethanol Extract of Breadfruit (*Artocarpus altilis*) against *Salmonella typhi*

¹Rashida Sabahat Djabatika, ²Cice Tresnasari, dr., Sp.KFR, ³Yuli Susanti, dr., MM

¹Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

email : ¹rash.bahat@gmail.com, ²ctresnasari@gmail.com , ³susanti.yuli@yahoo.com

Abstract. Typhoid fever is caused by bacterium *Salmonella typhi* which is easily adaptable to humans and transmitted through contaminated food or drink. Ministry of Health RI in 2010 stated that typhoid fever ranks 3rd of 10 patterns of diseases inpatients in hospitals. Some of the commonly used antibacterial drugs have side effects, therefore herbal-based medicine became one of treatment option. Some phytochemical content of herbal plants belief has antibacterial effect. Phytochemicals are known owned by breadfruit, breadfruit widely spread in Indonesia but less than optimal utilization. This study aims to determine phytochemical content and antibacterial effect of ethanol extract of breadfruit (*Artocarpus altilis*) against *Salmonella typhi*. This research used in vitro experimental method, the object is *Salmonella typhi* (ATCC 786). The test material is breadfruit which macerated 3x24 hours with 96% ethanol, made concentration of 100%, 80%, 60%, 40%, 20%, negative control (physiological NaCl) and positive control (chloramphenicol drop 30µg). Evaluation of antibacterial effect done by a modified method of Kirby-bauer with Mueller Hinton agar as a media and performed 4 times repetition. Phytochemical screening results obtained terpenoids and saponins. Antibacterial effect test results showed no clear zone at each concentration of ethanol extract of breadfruit and negative controls. The conclusion is ethanol extract breadfruit has no antibacterial activity. The results of this study are influenced by genetic factors and the environment in which breadfruit grew.

Keywords: *Artocarpus Altilis*, Ethanol Extract Of Breadfruit, *Salmonella Typhi*, Typhoid Fever

Abstrak. Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang merupakan bakteri yang mudah beradaptasi pada manusia dan ditularkan melalui makanan atau minuman terkontaminasi. Departemen Kesehatan RI tahun 2010 menyatakan bahwa demam tifoid menempati urutan ke-3 dari 10 pola penyakit terbanyak pasien rawat inap. Beberapa obat antibakteri yang umum digunakan masih memiliki efek samping, maka dari itu penggunaan obat berbahan dasar herbal menjadi salah satu pilihan terapi. Kandungan fitokimia tanaman herbal yang memiliki efek antibakteri adalah fenol, flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid. Fitokimia tersebut diketahui dimiliki oleh buah sukun, buah sukun banyak tersebar di Indonesia namun pemanfaatannya kurang optimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan zat aktif dan efek antibakteri ekstrak etanol buah sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap *Salmonella typhi*. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental in vitro. Objek penelitian yang digunakan adalah *Salmonella typhi* (ATCC 786). Bahan uji adalah buah sukun yang dimaserasi 3x24 jam dengan etanol 96%, dibuat konsentrasi 100%, 80%, 60%, 40%, 20%, kontrol negatif NaCl fisiologis dan kontrol positif kloramfenikol tetes 30µg. Uji efek antibakteri dilakukan dengan metode modifikasi kirby-bauer dengan media *Mueller Hinton Agar* dan dilakukan sebanyak 4 kali pengulangan. Hasil skrining fitokimia didapatkan terpenoid dan saponin. Hasil uji efek antibakteri tidak menunjukkan adanya zona bening pada setiap konsentrasi ekstrak etanol buah sukun dan kontrol negatif. Simpulan penelitian ini ekstrak etanol buah sukun tidak memiliki aktivitas antibakteri. Hasil penelitian ini dipengaruhi oleh adanya perbedaan faktor genetik dan lingkungan tempat tumbuh buah sukun.

Kata Kunci : *Artocarpus Altilis*, Demam Tifoid, Ekstrak Etanol Buah Sukun, *Salmonella Typhi*

A. Pendahuluan

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik dan salah satu dari *foodborne disease* dan *waterborne disease* yang banyak ditemui di negara berkembang. (Vollaard et al. 2004) Angka kesakitan demam tifoid per tahun di Indonesia mencapai 157/100.000 populasi pada daerah semirural dan 810/100.000 pada daerah urban dan cenderung meningkat setiap tahun. Berdasarkan data dari Departemen Kesehatan RI pada tahun 2010 demam tifoid menempati urutan ke-3 dari 10 pola penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia. (Widodo 2014)

Demam tifoid dis

bakteri tersebut ditularkan melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* yang berasal dari hewan seperti daging, unggas, telur, dan susu. (Pegues & Miller 2008)

Kloramfenikol merupakan obat antibakteri yang umum digunakan untuk infeksi *Salmonella typhi*, namun kejadian resistensi terhadap kloramfenikol masih banyak terjadi di beberapa daerah di Indonesia. Penggunaan kloramfenikol juga dapat memberikan efek samping pada wanita hamil seperti partus prematur, kematian fetus intrauterin, *grey syndrome* pada neonatus dan efek toksik terhadap sumsum tulang. (Widodo 2014) Efek samping dan kemungkinan resistensi antibakteri menjadi dasar mulai dikembangkannya antibakteri yang berasal dari tanaman.

Kandungan alami tanaman yang memiliki efek antibakteri di antaranya senyawa metabolit sekunder seperti fenol, flavonoid, saponin, tanin, dan terpenoid. (C. Pradhan et al. 2013) Penelitian menjelaskan bahwa flavonoid dapat menghambat *deoxyribonucleic acid* (DNA) *gyrase* pada pertumbuhan bakteri, menghambat metabolisme energi dan menghambat fungsi membran sitoplasma bakteri sehingga dapat menginduksi kematian sel. (Shils et al. 2005) Tanin dapat menghambat enzim ekstraselular dan fosforilasi oksidatif serta menurunkan substrat ion metal (Chung et al. 2010) sedangkan saponin dapat meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri sehingga bakteri mudah lisis dan terpenoid dapat mencegah *efflux* NaCl pada sitoplasma sel sehingga akan membuat sel mengalami apoptosis. (Tara Kamal, 2012)

Tanaman yang diketahui memiliki zat aktif tersebut salah satunya adalah tanaman sukun. Tanaman sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan tanaman yang keberadaannya tersebar di Indonesia, namun pemanfaatannya kurang optimal. Setiap bagian dari tanaman sukun memiliki aktivitas antibakteri. Setiap bagian dari tanaman sukun memiliki aktivitas antibakteri. Ekstrak daun sukun diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, buah sukun memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* (Tara Kamal, 2012) ranting pohon sukun memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Bacillus cereus*, sedangkan akar pohon tanaman sukun memiliki eektivitas antibakteri terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. (Raman et al. 2012)

Penelitian yang dilakukan Jalal TK dll pada bulan April tahun 2015 di *International Islamic University Malaysia* menunjukkan bahwa buah sukun yang diekstraksi metanol memiliki aktivitas antibakteri pada pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*. (Jalal et al. 2015) Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut:

1. untuk mengetahui zat aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol buah sukun (*Artocarpus altilis*)
2. untuk mengetahui efek antibakteri ekstrak etanol buah sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap *Salmonella typhi*

B. Landasan Teori

Tanaman sukun memiliki nama latin *Artocarpus altilis*, tumbuh pada ketinggian 650 m di atas permukaan laut, pada suhu 21°C sampai 32°C dan mudah tumbuh pada berbagai macam kondisi tanah tanpa banyak memerlukan perawatan. Tanaman sukun di Indonesia tersebar hampir merata di seluruh daerah terutama Jawa Tengah dan Jawa Timur. (Trubus 2012) Pohon sukun memiliki tinggi 15 sampai 20 meter dengan batang besar dan lurus. Buah sukun terbentuk dari penyatuan 1.500 hingga 2.000 bunga pada sumbu buah, beberbentuk bulat agak lonjong berdiameter 20 cm dengan berat 400 hingga 1.200 gram dan mencapai kematangan pada 13 sampai 21 minggu. (Names 2009) Pada penelitian yang dilakukan Jalal TK dll.¹⁶ didapatkan bahwa buah sukun yang diekstraksi metanol memiliki kadar fenol sebesar 781±52,97 mgGAE/g dan kadar flavonoid 6.213,33±142,22 mgQE/g. Kadar tersebut memiliki aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Candida albicans*. (Jalal et al. 2015) Karakteristik zat aktif dalam buah sukun dan efek antibakteri yaitu fenol, flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid.

Fenol memiliki efek antibakteri dengan mekanisme merusak membran sel yang membuat sel menjadi lisis. (D. Pradhan et al. 2013) Flavonoid berbeda pada setiap subclass, sebagai contoh *quercetin* yang berperan dalam penghambatan *deoxyribonucleic acid* (DNA) *gyrase*, *licochalcones* A dan C berperan dalam inhibisi metabolisme energi dan *sophoraflavone* G yang berperan dalam inhibisi fungsi membran sitoplasma bakteri. (Boakye et al. 2015) Tanin memiliki efek antibakteri dengan tiga mekanisme, yaitu inhibisi enzim ekstraseluler mikroba, menurunkan substrat ion metal yang dibutuhkan untuk pertumbuhan mikroba dan inhibisi fosforilasi oksidatif. (Kumar & Pandey 2013) Saponin mampu meningkatkan permeabilitas bakteri tanpa merusak struktur sel juga mampu memfasilitasi peningkatan antibiotik pada membran bakteri. (Chung et al. 2010) Terpenoid memiliki efek pada integritas membran sitoplasma, yaitu mencegah pengeluaran NaCl pada sel sehingga terjadi kerusakan sel. (Arabski et al. 2012)

Salmonella merupakan bakteri patogen pada manusia dan hewan. Berdasarkan DNA homolog dan *host*, genus *Salmonella* diklasifikasikan menjadi dua spesies, yaitu *Salmonella enterica* dan *Salmonella bongori*. Spesies *Salmonella* yang menjadi patogen utama bagi manusia adalah *Salmonella enterica* subgrup I termasuk dalam subgrup tersebut *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*. (Brooks 2007)

Antigen somatik (O) *Salmonella typhi* tahan terhadap pemanasan 100°C, alkohol, asam dan antibodi yang dibentuk terutama IgM, sedangkan antigen flagel (H) rusak pada pemanasan di atas 60°C, alkohol, asam dan antibodi yang dibentuk bersifat IgG. Antigen Vi terdapat pada bagian paling luar dari badan *Salmonella typhi* dan antigen ini dapat dirusak dengan pemanasan 60°C selama 1 jam, penambahan fenol dan asam. (Parija 2014) Faktor virulensi *Salmonella typhi* adalah *type III secretion system* (T3SS1), *type I secretion system* (T1SS), *fimbriae*, *flagella*, dan *flagellin*. Faktor T3SS1 dan T1SS berperan pada invasi dan adhesi bakteri dan *fimbriae* berperan pada penempelan dan kolonisasi bakteri. (WHO 2003)

Demam tifoid adalah penyakit dengan gejala demam (38°C dan lebih tinggi) sekurang-kurangnya terjadi selama tiga hari dengan konfirmasi laboratorium kultur positif *Salmonella typhi* dalam darah, sumsum tulang, atau cairan usus. (WHO 2003) Insidensi demam tifoid tergolong tinggi di wilayah Asia Tengah, Asia Selatan, Asia Tenggara, dan kemungkinan Afrika Selatan. Di Indonesia angka kesakitan per tahun mencapai 157/100.000 populasi di daerah semirural dan 810/100.000 di daerah urban

serta cenderung meningkat setiap tahun. Insidensi demam tifoid banyak dijumpai pada populasi yang berusia 3 sampai 19 tahun.(Widodo 2014) Faktor yang dapat meningkatkan risiko terjangkit demam tifoid adalah perilaku hidup yang tidak bersih dan sehat seperti tidak menggunakan sabun saat mencuci tangan, mengonsumsi makanan pedagang kaki lima yang tidak bersih, dan es batu dengan air yang tidak dimasak.(WHO 2003)

Trilogi penatalaksanaan demam tifoid adalah istirahat dan perawatan, diet dan terapi penunjang serta pemberian antibiotik. Tirah baring dan perawatan profesional bertujuan mencegah komplikasi. Diet yang diberikan berupa nasi dengan lauk pauk rendah selulosa. Obat antibiotik pilihan yang digunakan di Indonesia adalah kloramfenikol dengan dosis 4x500 mg perhari secara oral maupun intravena selama 7 hari. Obat antibiotik lain yang digunakan adalah tiamfenikol, kotrimoksazol, ampicilin, sefalosporin golongan ketiga, flurokuinolon, dan azitromisin. Kloramfenikol tidak dianjurkan pada wanita hamil usia trimester-3 karena dikhawatirkan dapat terjadi partus prematur, kematian fetus intrauterin, dan *grey syndrome*. Begitu pula dengan tiamfenikol dan kotrimoksazol yang bersifat teratogenik.(Widodo 2014)

Ekstrak etanol merupakan suatu proses pemisahan suatu zat yang terlarut dalam etanol. Penggunaan etanol sebagai pelarut cenderung lebih aman dan murah bila dibanding dengan pelarut metanol. Etanol sering digunakan untuk ekstraksi karena hampir semua zat yang memiliki aktivitas farmakologis dapat larut di dalam etanol.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian dimulai dengan pembuatan ekstrak etanol buah sukun dengan metode tiga kali maserasi selama 72 jam kemudian diuapkan dengan *rotatory evaporator* hingga menjadi ekstrak pekat, kemudian dilakukan identifikasi bakteri *Salmonella typhi*, skrining ekstrak etanol buah sukun dan diakhiri dengan uji efek antibakteri ekstrak etanol buah sukun terhadap *Salmonella typhi*.

Hasil uji fitokimia menunjukkan kandungan zat aktif yang ada dalam ekstrak etanol buah sukun secara kualitatif dapat dilihat pada tabel 1 sebagai berikut:

Tabel 1 Hasil Uji fitokimia

Zat Aktif	Hasil
Fenol	-
Flavonoid	-
Saponin	+
Tanin	-
Terpenoid	+

Keterangan (+) = Terdeteksi, (-) = Tidak Terdeteksi

Berdasarkan tabel di atas dapat terlihat bahwa zat aktif yang ditemukan pada uji fitokimia ekstrak etanol buah sukun adalah saponin dan terpenoid

Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah sukun mengandung senyawa kimia saponin dan terpenoid, sementara fenol, flavonoid dan tanin tidak terdeteksi. Hasil skrining fitokimia pada penelitian ini berbeda dengan teori sebelumnya yaitu buah sukun (*Artocarpus altilis*) mengandung zat aktif flavonoid dan terpenoid.(Trubus 2012) Hasil yang berbedapun ditemukan pada penelitian yang dilakukan Jalal tahun 2015, pada penelitian tersebut didapatkan tingginya kadar fenol dan flavonoid pada ekstraksi buah sukun menggunakan metanol. Selain itu pada penelitian lain ditemukan fitokimia steroid, fenol dan flavonoid pada ekstraksi menggunakan pelarut metanol sedangkan pada ekstrak yang dilarutkan oleh atil asetat

ditemukan steroid, fenol, flavonoid dan fitosterol.(C. Pradhan et al. 2013)

Perbedaan hasil dapat disebabkan oleh kualitas dan kuantitas informasi genetik, sementara itu, kualitas dan kuantitas informasi genetik dipengaruhi oleh kondisi lingkungan. Di Indonesia terdapat perbedaan genetik buah sukun pada 14 provinsi yang diteliti diantaranya Banten, Sukabumi, Cilacap, Yogyakarta, dan Kediri. Pada penelitian tersebut buah sukun umumnya memiliki morfologi yang sama, tetapi komposisi gizi yang berbeda, kandungan karbohidrat tertinggi terdapat pada wilayah Madura, banten dan Cilacap, sedangkan kandungan vitamin C terbanyak terdapat pada wilayah Sorong dan Lombok.(Adinugraha et al 2012)

Kondisi lingkungan yang dimaksud adalah cuaca, temperatur, air dan manajemen nutrisi tanaman. Tanaman yang terkena cahaya lebih banyak memiliki kadar flavonoid yang lebih besar, begitu pula dengan air, tanaman yang mendapatkan sedikit air akan mengurangi kadar fitokimia di dalamnya. Pemupukan tanaman sukun baik diberikan dengan pupuk NPK (Nitrogen Phosphor Kalium), peningkatan kadar nitrogen pada tanah dapat memengaruhi zat aktif seperti caretenoid, klorofil dan senyawa fenol.(Schreiner 2005)

Uji efek antibakteri ekstrak etanol buah sukun terhadap *Salmonella typhi* dilakukan menggunakan metode difusi modifikasi *Kirby-Bauer* dengan kontrol negatif yaitu NaCl fisiologis, kontrol positif kloramfenikol dan ekstrak etanol buah sukun dengan konsentrasi 20%, 40%, 60%, 80% dan 100%. Pengujian efek antibakteri dilakukan dengan empat kali pengulangan. Hasil uji dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut;

Tabel 2 Hasil uji efek antibakteri ekstrak etanol buah sukun

Pengulangan	Kontrol negatif (mm)	Diameter Zona Hambat (mm)					Kontrol positif (mm)
		Dosis 1 (100%)	Dosis 2 (80%)	Dosis 3 (60%)	Dosis 4 (40%)	Dosis 5 (20%)	
1	0	0	0	0	0	0	36
2	0	0	0	0	0	0	38
3	0	0	0	0	0	0	36
4	0	0	0	0	0	0	37
Rata-rata	0	0	0	0	0	0	36,75

Hasil penelitian diukur menggunakan jangka sorong dalam satuan milimeter dengan diameter sumur difusi adalah 5 mm. Hasil menunjukkan tidak terbentuknya zona bening di sekitar sumur yang diberi kontrol negatif dan ekstrak etanol buah sukun konsentrasi 100%, 80%, 60%, 40% dan 20%. Tidak terbentuknya zona bening di sekitar sumur ekstrak etanol buah sukun menandakan bahwa ekstrak etanol buah sukun tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi*. Zona bening yang juga tidak terbentuk pada kontrol negatif menandakan bahwa NaCl fisiologis tidak memiliki aktivitas antibakteri, sedangkan pada kontrol positif yaitu kloramfenikol terbentuk zona bening dengan ukuran 36,75 mm disekitar sumur menandakan kontrol positif memiliki efek antibakteri. Tidak terdapatnya efek antibakteri dapat disebabkan oleh fitokimia dari ekstrak terhadap permeabilitas membran bakteri dan terhadap metabolisme bakteri. Pada penelitian ini, hasil skrining fitokimia pada ekstrak etanol hanya terdeteksi saponin dan terpenoid.

Flavonoid yang tidak terdeteksi pada penelitian ini dapat menjadi penyebab tidak terdapat efek antibakteri pada ekstrak etanol buah sukun. Flavonoid diketahui

memiliki mekanisme paling mirip dengan kloramfenikol. Flavonoid menghambat DNA, RNA dan sintesis protein bakteri, sedangkan kloramfenikol secara *irreversible* mengikat reseptor subunit 50S pada ribosom bakteri sehingga terjadi inhibisi sintesis protein. (G.Katzung 2012)

Kandungan zat aktif secara kuantitatif memengaruhi efek antibakteri suatu tumbuhan. Penelitian mengenai antimikroba saponin dan triterpenoid dari *Paullinia pinnata* terhadap *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* dan bakteri lain menunjukkan nilai saponin efektif adalah 0,78–6,25 µg/ml dan 1,56–6,25 µg/ml. (Lunga 2015) Penelitian lain juga memperlihatkan adanya efek antibakteri ekstrak metanol buah sukun terhadap *Salmonella typhi* dengan kadar fenol sebesar 781±52,97 mgGAE/g dan kadar flavonoid 6.213,33±142,22 mgQE/g. Hal tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi zat aktif pada tanaman juga dapat memengaruhi aktivitas antibakteri. (Jalal et al. 2015)

Perbedaan hasil juga dipengaruhi interaksi fitokimia, efek farmakologis dapat terlihat dari interaksi yang sinergis dan interaksi yang antagonis dari setiap fitokimia. (Efferth T. Koch E 2011) Salah satu mekanisme interaksi adalah reaksi sinergis pada titik yang berbeda dari kaskade yang sama (efek multi target) atau inhibisi dari ikatan pada protein target, sebagai contoh, efek sinergis antara tanin dan flavonoid, meskipun mekanisme aksi sinergis tersebut belum diketahui. (chaweewan Klongsiriwet. Jessica Quijada 2015) Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya fenol, flavonoid dan tanin dapat menjadi penyebab tidak adanya aktivitas antibakteri pada ekstrak etanol buah sukun.

D. Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut :

1. Zat aktif yang terkandung pada ekstrak etanol buah sukun (*Artocarpus altilis*) adalah saponin dan terpenoid;
2. Ekstrak etanol buah sukun (*Artocarpus altilis*) tidak memiliki efek antibakteri terhadap *Salmonella typhi*.

Daftar Pustaka

- Adinugraha, H.A. & Kartikawati, N.K., 2012. Variasi morfologi dan kandungan gizi buah sukun. *Wana Benih*, 13(2), pp.99–106.
- Arabski, M. et al., 2012. Effects of saponins against clinical E. coli strains and eukaryotic cell line. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012.
- Boakye, A.A. et al., 2015. Antioxidant activity, total phenols and phytochemical constituents of four underutilised tropical fruits. *International Food Research Journal*, 22(1), pp.262–268.
- Brooks, G.F., 2007. Enteric Gram-Negative Rods (Enterobacteriaceae). In *Medical Microbiology*. McGraw-Hill Medical.
- chaweewan Klongsiriwet. Jessica Quijada, 2015. Synergistic inhibition of *Haemonchus contortus* exsheathment by flavonoid monomers and condensed tannins.
- Chung, K.-T. et al., 2010. Tannins and Human Health. In *Food Science and Nutrition*. pp. 421–461.

- Efferth T. Koch E, 2011. Complex Interactions Between Phytochemicals. The Multi-Target Therapeutic Concept of Phytotherapy.
- G.Katzung, B., 2012. Basic and Clinical Pharmacology. *Pharmacology Britain*, 9, pp.911–973.
- Jalal, T.K. et al., 2015. Evaluation of Antioxidant, Total Phenol and Flavonoid Content and Antimicrobial Activities of *Artocarpus altilis* (Breadfruit) of Underutilized Tropical Fruit Extracts. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175(7), pp.3231–3243.
- Kumar, S. & Pandey, A.K., 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Lunga, P.K., 2015. Antimicrobial Steroidal saponin and oleanane-type triterpenoid saponins from *Paullinia pinnata*.
- Names, L. & Description, B., 2009. *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Moraceae *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Moraceae. , 0, pp.1–7.
- Parija, S.C., 2014. Salmonella. In *Microbiology & Immunology*. p. 287.
- Pegues, D.A. & Miller, S.I., 2008. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed. M. Anthony S. Fauci et al., eds.,
- Pradhan, C. et al., 2013. Phytoconstituent screening and comparative assessment of antimicrobial potentiality of *Artocarpus altilis* fruit extracts. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), pp.840–843.
- Pradhan, D. et al., 2013. Golden Heart of the Nature : Piper betle L . *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(6), pp.147–167.
- Raman, V., Sudhahar, D. & Anandarajagopal K, 2012. *Asian Journal of Biological and Life Sciences*. , pp.104–107.
- Schreiner, M., 2005. Vegetable crop management strategies to increase the quantity of phytochemicals. *European Journal of Nutrition*, 44(2), pp.85–94.
- Shils, M.E. et al., 2005. Phytochemicals. In *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Tara Kamal, 2012. Investigation of antioxidant activity and phytochemical constituents of *Artocarpus altilis*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(26), pp.4354–4357. Available at: [http://www.academicjournals.org/jmpr/abstracts/abstracts/abstracts2012/11July/Kamal et al.htm](http://www.academicjournals.org/jmpr/abstracts/abstracts/abstracts2012/11July/Kamal%20et%20al.htm).
- Trubus, 2012. *100 Plus Herbal Indonesia Bukti Ilmiah dan Racikan* 11th ed., Trubus Info Kit.
- Vollaard, A.M. et al., 2004. Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 291(21), pp.2607–2615.
- WHO, 2003. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. *Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biologicals*, pp.2–48. Available at: www.who.int/vaccines-documents/.
- Who, 2003. *Global Salm-Surv.* , (April), p.22.
- Widodo, D., 2014. Demam Tifoid. In *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Perhimpunan Dokter Penyakit Dalam Indonesia, p. 549.