

ARTIKEL PENELITIAN

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS BAKTERIOSIN *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 DENGAN NISIN PADA PERTUMBUHAN *Salmonella typhi* ATCC 6539 (COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF BACTERIOSIN *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 WITH NISIN ON THE GROWTH OF *Salmonella typhi* ATCC 6539)

Siska Telly Pratiwi¹, Sayu Putu Yuni Paryati¹, Elizabeth Noviana Lumban Raja², Panca Andana²

¹Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

²Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi : siska.telly@lecture.unjani.ac.id

ABSTRAK

Demam tifoid termasuk penyakit infeksi serius di Indonesia. Permasalahan yang sering timbul sehubungan penanganan kasus demam tifoid salah satunya adalah resistensi antibiotik. Resistensi antibiotika menjadi masalah global terutama dalam menangani masalah infeksi. WHO melaporkan Asia Tenggara memiliki angka tertinggi dalam kasus resistensi antibiotik di dunia. Penggunaan antimikroba yang tidak rasional dan berkembangnya resistensi antibiotika membuka ketertarikan untuk menggunakan alternatif antimikroba alami seperti bakteriosin. Bakteri *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) menghasilkan zat bakteriosin. Bakteriosin memiliki aktivitas bakterisidal dan bakteristatik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas bakteriosin *L. acidophilus* ATCC 4356 terhadap pertumbuhan *Salmonella typhi* secara in vitro sebagai antibiotik dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif. Kontrol positif yang digunakan adalah kloramfenikol dan nisin. Rancangan penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan *post-test only control group design* menggunakan metode difusi agar Kirby-Bauer pada media *Mueller Hinton Agar* (MHA). Hasilnya didapatkan bakteriosin *L. acidophilus* ATCC 4356 mampu menghasilkan efek anti mikroba terhadap *Salmonella typhi* dengan kekuatan sedang, nisin menghasilkan efek anti mikroba terhadap *Salmonella typhi* dengan kekuatan kuat dan kloramfenikol menghasilkan efek anti mikroba terhadap *Salmonella typhi* dengan kekuatan sangat kuat. Bakteriosin bekerja dengan cara membentuk pori pada membran sel bakteri yang akan merusak permeabilitas membran sitoplasma target dan menyebabkan kematian sel.

Kata kunci: bakteriosin, *sactobacillus acidophilus*, nisin, *salmonella typhi*

ABSTRACT

Typhoid fever is a serious infectious disease in Indonesia. One of the problems that often arise in relation to handling cases of typhoid fever is antibiotic resistance. Antibiotic resistance is a global problem, especially in dealing with infections. WHO reports that Southeast Asia has the highest number of cases antibiotic resistance in the world. The irrational use of antimicrobials and the development of antibiotic resistance have opened an interest in using natural antimicrobial alternatives such as bacteriocins. Lactobacillus acidophilus (L. acidophilus) bacteria produce antimicrobial substances, one of which is bacteriocin. Bacteriocins have bactericidal and bacteriostatic activity. This study aimed to determine the activity of bacteriocin L. acidophilus ATCC 4356 on the growth of Salmonella typhi in vitro as an antimicrobial. Positive controls used were chloramphenicol and nisin. This research design was experimental laboratory with post-test only control group design using Kirby-Bauer agar diffusion method on Mueller Hinton Agar (MHA) media. The results showed that bacteriocin L. acidophilus ATCC 4356 was able to produce an antimicrobial effect against Salmonella typhi with moderate strength, nisin produced an antimicrobial effect against Salmonella typhi with a strong strength and chloramphenicol produced an antimicrobial effect against Salmonella typhi with a very strong strength. Bacteriocins worked by forming pores in the bacterial cell membrane which will damage the permeability of the target cytoplasmic membrane and cause cell death.

Keywords: bacteriocin, lactobacillus acidophilus, nisin, salmonella typhi

PENDAHULUAN

Salmonella typhi (*S. typhi*) merupakan bakteri basil Gram negatif yang bersifat patogen dan menyebabkan demam tifoid.¹ Demam tifoid termasuk penyakit infeksi serius yang hingga saat ini masih menjadi problem epidemiologik, khususnya di daerah tropik termasuk Indonesia.^{2,3} Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, kasus demam tifoid secara global mencapai 20.000.000 kasus per tahun dan mengakibatkan 161.000 kematian setiap tahunnya.⁴ Di Indonesia, prevalensi demam tifoid pada pasien rawat inap di rumah sakit tahun 2013 sebesar 5,13%.⁵ Kasus demam tifoid di Indonesia meningkat setiap tahun.⁶ Data

Kementerian Kesehatan pada tahun 2013, prevalensi kasus demam tifoid sebesar 300 sampai dengan 810 per 100.000 penduduk per tahun dengan angka CFR 2%.⁷

Pengobatan infeksi *S. typhi* adalah antibiotika. Pengobatan antibiotika lini pertama (*drug of choice*) untuk infeksi *S.typhi* adalah kloramfenikol. Pilihan pengobatan lini kedua yaitu seftriakson, cefixim, dan quinolone. Permasalahan yang sering timbul sehubungan penanganan kasus demam tifoid salah satunya adalah resistensi. Perubahan atau mutasi genetika *S.typhi* menyebabkan timbulnya resistensi. Resistensi antibiotika ini dilaporkan makin meningkat. Resistensi dapat terjadi pada antibiotika lain yaitu seperti ampicilin, kotrimoksazol, dan

kuinolon. Resistensi terhadap berbagai macam antibiotika ini dapat menyebabkan *Multi Drug Resistance Salmonella typhi* (MDRST), sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai antimikroba alternatif yang dapat melawan *S.typhi*.⁶ Penelitian Jamila (2015) di Makassar mengenai evaluasi keberadaan gen catP terhadap resistensi kloramfenikol pada penderita demam tifoid menunjukkan adanya resistensi terhadap kloramfenikol sebesar 37,7% pada uji *disc diffusion* dan 43,4% pada uji *Polymerase Chain Reaction* (PCR).⁸ Pada penelitian Jefri dan Jhons (2017) di Rumah Sakit Immanuel Bandung ditemukan resistensi kloramfenikol sebanyak 0,95%.⁹

Lactobacillus acidophilus (*L. acidophilus*) adalah bakteri asam laktat normal dalam saluran pencernaan manusia. *L. acidophilus* menghasilkan asam laktat, produksi hidrogen peroksida dan bakteriosin.¹⁰ Bakteriosin memiliki aktivitas bakterisidal dan bakteriostatik. Bakteriosin memiliki spektrum luas yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen Gram positif dan negatif.¹¹⁻¹³ Bakteriosin aman dijadikan sebagai biopreservatif makanan, komponen pelengkap antibiotik, dan formula probiotik untuk manusia.^{14,15} *L. acidophilus* merupakan bakteri probiotik dengan efek antagonis melawan infeksi *Salmonella spp.* Bakteriosin memiliki

karakteristik yang menguntungkan dari bakteri probiotik karena dapat melindungi dan menghambat kolonisasi bakteri patogen gastrointestinal pada sel inang. Setiap *strain L.acidophilus* menghasilkan bakteriosin yang berbeda dalam menghambat pertumbuhan *S. typhi*.^{10,16,17} Bakteriosin yang dihasilkan *L. acidophilus* adalah lactatin, acidocin, acidophilin, dan acidophilicin. Nisin adalah bakteriosin yang dihasilkan oleh BAL *Lactococcus lactis*, dinilai aman dan diijinkan penggunaannya di banyak negara, termasuk Indonesia. Berdasarkan hal tersebut, pada penelitian ini dilakukan pengujian bakteriosin *L.acidophilus* untuk mengetahui aktivitas antimikroba bakteriosin *L.acidophilus* dalam menghambat pertumbuhan *S.typhi* sebagai antimikroba dibandingkan dengan kloramfenikol dan nisin.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *experimental laboratories*. Perlakuannya dengan ekstraksi bakteriosin dari bakteri asam laktat *L.acidophilus* kemudian diuji daya hambatnya terhadap *S. typhi*. Penelitian ini sudah mendapatkan *ethical clearance* dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani No. 008/UH1.09/2020.

Bahan dan Metode

Sumber mikroba yang terdiri dari *L.acidophilus* dan *S. typhi* diambil dari isolat murni yang diperoleh dari ATCC. Media pertumbuhan bakteri yang dipergunakan antara lain *man rogosa and sharpe (MRS) broth dan agar*, *CM sukrose (Sukrose 1%, yeast extract 1%, pepton 0,45%, KH₂PO₄ 2,84%, NaCl 0,2%, MgSO₄ 0,02%, MnSO₄ 0,005%) nutrient agar dan broth*, digunakan sebagai media pertumbuhan Bakteri Asam Laktat (BAL) penghasil bakteriosin, sedangkan media *muller hinton agar (MHA)* digunakan sebagai media untuk pengujian aktivitas bakteriosin.

Sterilisasi Alat dan Bahan

Sebelum melaksanakan penelitian, semua alat, bahan dan media harus disterilisasi terlebih dahulu dengan *autoklaf* pada tekanan 1 atm, suhu 121⁰C selama 15 menit. Sedangkan untuk alat yang tidak tahan panas dapat dilakukan sterilisasi menggunakan alkohol atau pembakaran di atas api bunsen.¹⁸

Pembuatan Media

Pembuatan media MRS agar dilakukan dengan cara 2,5 g MRSA dilarutkan dalam 100 mL akuades kemudian disterilkan dengan *autoklaf* dan tuang media steril ke cawan petri steril. Pembuatan media NA dilakukan dengan cara 2,8 gr dilarutkan dalam 100 mL akuades dan dipanaskan di atas *hot plate*. Kemudian disterilkan dengan *autoklaf* dan

tuang media steril ke cawan petri steril.¹⁹

Pembuatan media MHA dilakukan dengan cara 38 g MHA dilarutkan dalam 1L akuades di erlenmeyer lalu dididihkan di atas *hot plate*. *Magnetic stirer* dimasukkan untuk mempercepat pelarutan hingga larutan media berwarna kuning jernih. Erlenmeyer kemudian ditutup menggunakan *aluminium foil* dan disterilisasi dengan *autoklaf* dan tuang media steril ke cawan petri steril.²⁰

Identifikasi Bakteri

Identifikasi bakteri dilakukan dengan uji pewarnaan Gram. Hasil pewarnaan ditetesi minyak emersi lalu diamati di bawah mikroskop pembesaran 1000x. Bakteri Gram positif akan berwarna ungu dan bakteri Gram negatif akan berwarna merah.¹⁸

Ekstraksi Bakteriosin

Isolat *L. acidophilus* 10 ml diinokulasikan ke dalam media MRS broth 400 ml dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Keckeruhan inokulum disamakan dengan larutan 0,5 Mc Farland sehingga konsentrasi *L. acidophilus* setara 5x10⁸ CFU/ml. Kultur disentrifugasi dengan kecepatan 10.000 rpm pada suhu 4°C selama 15 menit. Penambahan NaOH 1N untuk netralisasi pH filtrat hingga pH 7. Filtrat dimurnikan dengan amonium sulfat yang dimasukkan sedikit demi sedikit dan dihomogenkan dengan *strirer* perlahan selama 2 jam pada suhu 4°C.

Filtrat disterilkan dengan filter bakteri berdiameter 0,45 µm ke dalam tabung steril untuk memperoleh supernatan antibakteri netral bebas sel. Ekstrak bakteriosin disimpan pada suhu 4°C.^{11,21-26}

Uji Sensitivitas Bakteriosin terhadap Enzim Proteolitik

Enzim tripsin sebanyak 750 µL konsentrasi 1 mg/mL dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,6 untuk enzim tripsin. Kemudian ditambahkan supernatan bakteriosin sebanyak 250 µL dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 25°C. Filtrat disterilkan dengan filter *Millipore* berdiameter 0,22 µm ke dalam tabung steril. Sebanyak 20 µL supernatant antibakteri diteteskan pada kertas cakram steril berdiameter 6 mm. Kertas cakram diletakkan di atas media MHA yang mengandung bakteri indikator. Diameter zona hambat yang dihasilkan diukur dengan menggunakan jangka sorong setelah diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C.¹¹

Uji Aktivitas Antibakteri Bakteriosin

Uji aktivitas bakteriosin terhadap (*acidophilin dan nisin*) dilakukan dengan metode difusi Agar. Supernatan bakteriosin yang sudah disterilkan dan diatur pH nya diteteskan pada cakram steril sebanyak 20 µL. Cakram bakteriosin diletakkan bersamaan dengan cakram kloramfenikol dan nisin, serta cakram akuades pada media MHA yang sudah

ditanam *S.typhi*. Kemudian diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam. Diameter zona hambat diukur menggunakan jangka sorong dalam satuan milimeter (mm).^{11,21,23} Menurut Susanto dkk. hasil pengukuran zona hambat diinterpretasikan sebagai sangat kuat (diameter >20 mm), kuat (diameter 11-20 mm), sedang (diameter 6-10 mm), dan lemah (diameter < 5 mm).^{21,27,28,29-32}

Pengukuran zona hambat digunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Diameter Zona Hambat} = (dv + dh / 2) - dc$$

Keterangan:

dv: Diameter vertikal

dh: Diameter horizontal

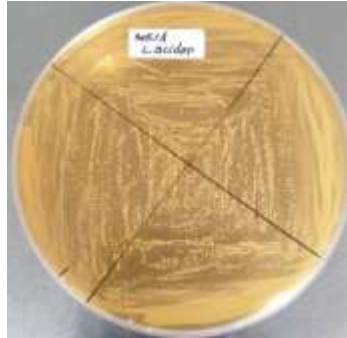
dc: Diameter cakram

HASIL DAN PEMBAHASAN

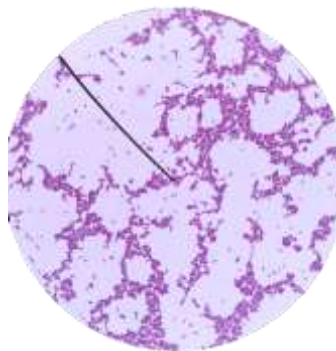
Peremajaan Bakteri dan Reidentifikasi

Bakteri *L.acidophilus* dilakukan reidentifikasi dan peremajaan terlebih dahulu untuk memastikan bakteri yang digunakan dalam penelitian adalah benar bakteri yang dimaksud dan dalam kondisi yang *good condition* dan *good nutrition*. Pertumbuhan *Lactobacillus* pada medium *de Man Ragosa Sharpe Agar* (MRSA) umumnya berukuran 2 sampai dengan 5 mm. Koloni berwarna putih opak seperti susu dan berbentuk konveks.^{12,33} MRSA merupakan media yang spesifik untuk bakteri asam laktat. MRS Agar dan *Broth* direkomendasikan untuk isolasi dan kultur

spesies *Lactobacillus*.³⁴⁻³⁵ Hasil kultur dilakukan pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Gram dan dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran 1000x dengan penambahan minyak emersi. Hasil yang didapatkan adalah bakteri batang Gram positif (Gambar 1 dan 2)

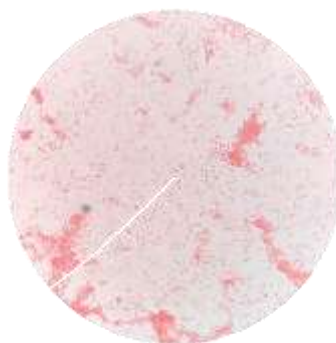


Gambar 1 Hasil peremajaan *L. acidophilus* di MRSA.



Gambar 2 Pewarnaan Gram *L. acidophilus*.

Bakteri *Salmonella typhi* ditumbuhkan di media TSA kemudian untuk reidentifikasi berikutnya dilakukan pewarnaan Gram. Dari hasil pewarnaan Gram didapatkan bakteri Gram negatif batang (Gambar 3).

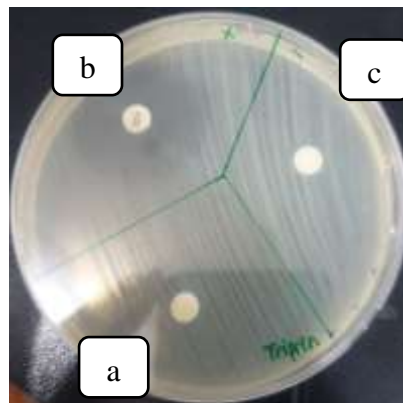


Gambar 3 Pewarnaan Gram *S. typhi*.

Uji Sensitivitas Bakteriosin *L. Acidophilus* terhadap Enzim Tripsin

Uji sensitivitas bakteriosin terhadap enzim tripsin pada Gambar 4 didapatkan hasil tidak ada zona hambat. Enzim tripsin termasuk ke dalam enzim proteolitik yang mampu menguraikan atau memecah molekul protein.³⁶ Bakteriosin merupakan substansi protein aktif dengan berat

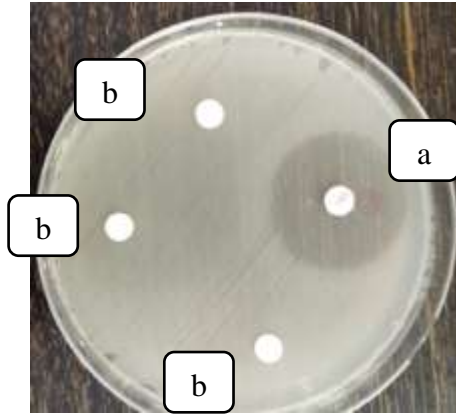
molekul kecil yang disintesis di ribosom.¹² Bakteriosin *L. acidophilus* memiliki sensitivitas terhadap enzim proteolitik seperti enzim tripsin, pepsin, dan papain.^{10,23} Berdasarkan hasil uji ini maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak yang diambil dari bakteri *L. acidophilus* merupakan bakteriosin.



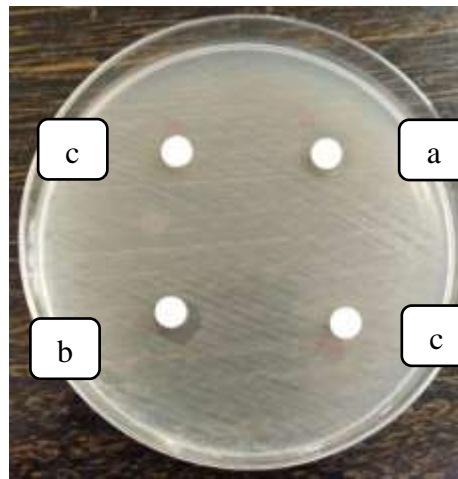
Gambar 4 Uji sensitivitas bakteriosin terhadap enzim Tripsin. (a) Bakteriosin tidak memiliki zona hambat saat uji sensitivitas terhadap Tripsin. (b) Kloramfenikol sebagai kontrol positif dan (c) Akuades sebagai kontrol negatif.

Kemudian dilakukan uji pendahuluan bakteriosin *L.acidophilus* terhadap *Salmonella typhi* menggunakan disk kosong dan dilakukan kontak dengan bakteri uji selama 24 jam pada suhu inkubasi 37°C pada kadar CO₂ 7,5%. Pada pembacaan hasil penelitian hari pertama didapatkan zona hambat pada pH2 dan

suhu 40°C dengan diameter 9,5 mm. Pada kontrol negatif tidak ada zona hambat sedangkan pada kontrol positif 1 (kloramfenikol) ada zona hambat dengan diameter 28,00 mm, sedangkan kontrol positif 2 (nisin konsentrasi 100) didapatkan zona hambat dengan diameter 12,50 mm (Gambar 5 dan 6).



Gambar 5 (a) Kontrol positif kloramfenikol dan (b) Kontrol negatif berupa akuades.



Gambar 6 (a) Kontrol positif nisin, (b) Bakteriosin *L.acidophilus* dan (c) Kontrol negatif berupa akuades.

Menurut Susanto dkk. hasil pengukuran zona hambat dari bakteriosin *L.acidophilus* pada penelitian ini diinterpretasikan memiliki daya aktivitas bakteri sedang karena berada diantara diameter 6-10mm, nisin memiliki daya aktivitas bakteri kuat sedangkan kloramfenikol masuk dalam kategori sangat kuat karena memiliki diameter zona hambat di atas 20mm.

L. acidophilus dapat menghasilkan asam laktat, hidrogen peroksida dan bakteriosin. Bakteri ini memiliki sifat

antagonis terhadap mikroorganisme perusak makanan seperti *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp*, dan Gram negatif. Bakteriosin *L. acidophilus* sebagai antimikroba dapat diaplikasikan sebagai biopreservatif dan produk susu fermentasi yang dapat menghambat bakteri patogen. Bakteriosin yang dihasilkan oleh *L. acidophilus* disebut lactatin, acidophilucin, acidocin, acidophilicin, dan acidophilin.¹⁰ Ukuran dari bakteriosin *L. acidophilus* yaitu 2,5 sampai dengan 100 kDa.²⁹

Bakteriosin *L. acidophilus* memiliki spektrum yang luas sehingga dapat menghambat bakteri Gram positif, Gram negatif, dan jamur.²³ Bakteriosin *L. acidophilus* AA11 yaitu *acidocin* D20079 dapat menghambat pertumbuhan bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*.¹⁰

L. acidophilus sebagai bakteri probiotik dapat melawan infeksi *Salmonella thypimurium*.³⁷ *L. acidophilus* sebagai probiotik memiliki potensi untuk digunakan sebagai pengobatan pada infeksi gastrointestinal, intoleransi laktosa, menurunkan kolesterol, dan pencegahan diare.²¹ *L.acidophilus* aman dan tidak berbahaya bagi manusia jika ditambahkan dalam pangan karena statusnya sebagai *Generally Recognized As Safe (GRAS)* dari *United States Food and Drug Administration (USFDA)* yaitu mikroorganisme yang tidak berisiko terhadap kesehatan, bahkan beberapa jenis bakteri berguna bagi kesehatan.³⁸

Bakteriosin merupakan salah satu substansi antimikroba yang dihasilkan oleh bakteri asam laktat.¹³ Bakteriosin bekerja dengan cara membentuk pori pada membran sel yang akan merusak permeabilitas membran sitoplasma target.³⁹ Hal ini dapat menyebabkan kebocoran metabolit dan menghilangkan gaya gerak proton atau *Proton Motif Force (PMF)*. PMF adalah gradien elektrokimia

membran sitoplasma yang mengatur sintesis *Adenosine Triphosphate (ATP)*. Penurunan PMF akan menyebabkan kematian sel karena berhentinya pembentukan energi.⁴⁰ Target utama bakteriosin adalah membran sitoplasma sel bakteri. Lipid membran sitoplasma yang bermuatan negatif merupakan reseptor utama bakteriosin dan berperan dalam pembentukan pori. Bakteriosin akan berikatan dengan membran sel target dengan cara interaksi elektrostatik.^{41,42}

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan bakteriosin *L.acidophilus* memiliki daya aktivitas bakteri sedang walaupun kemampuan aktivitas bakterinya masih di bawah nisin ataupun klorampenikol.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan pada semua pihak yang terkait dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Jenderal Achmad Yani sebagai pemberi hibah dan para laboran di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani yang ikut serta dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cita YP. Bakteri Salmonella typhi dan Demam Tifoid. J Kesehat Masy.2011;6(1):42–6.
2. Amarantini C. Seleksi Bakteri Salmonella typhi dari Kultur Darah Penderita Demam Tifoid. Pros Semin Nas Penelitian, Pendidik dan Penerapan MIPA. 2009;13–20.
3. Darmawati S. Keanakeragaman Genetik Salmonella typhi. J Kesehat. 2008;2(1):27–33.
4. World Health Organization. Typhoid Fever [Internet]. WHO. Geneva; 2020 [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.who.int/features/qa/typhoid-fever/en/>
5. Saputra R, Majid R, Bahar H. Hubungan Pengetahuan, Sikap dan Kebiasaan Makan dengan Gejala Demam Thypoid pada Mahasiswa Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Halu Oleo Tahun 2017. J Ilm Mhs Kesehat Masy Unsyiah. 2017;2(6):1–7.
6. Supari SF. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 364 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2006. p. 41.
7. Sjahrian T. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Demam Tifoid Pada Anak. J Med Malahayati. 2015;2(1):1–7.
8. Jamilah. Evaluasi Keberadaan Gen catP terhadap Resistensi Kloramfenikol Pada Penderita Demam Tifoid. Pros Semin Nas Mikrobiol Kesehat dan Lingkung. 2015;146–52.
9. Sandika J, Suwandi JF. Sensitivitas Salmonella thypi Penyebab Demam Tifoid terhadap Beberapa Antibiotik. Majority. 2017;6(1):41–5.
10. Ahmed Z, Wang Y, Cheng Q, Imran M. Lactobacillus Acidophilus Bacteriocin, From Production to Their Application: An overview. African J Biotechnol. 2010;9(20):2843–50.
11. Sari R, Apridamayanti P, Octaviani M, Sari R, Apridamayanti P, Octaviani M. Optimasi Aktivitas Bakteriosin yang Dihasilkan oleh Bakteri Lactobacillus plantarum dari Minuman Ce Hun Tiau. Pharm Sci Res. 2018;5(1):1–6.
12. Puspawati R, Adirestuti P, Anggraeni G. Aktivitas Metabolit Bakteri Lactobacillus plantarum dan Perannya dalam Menjaga Kesehatan Saluran Pencernaan. Konf Nas Sains Dasar dan Apl. 2011;(June 2011):1–11.
13. Suardana IW, Suarsana IN. Karakterisasi Fisikokimia dan Uji Aktivitas Bakteriosin dari Bakteri Asam Laktat Isolat 13 B Hasil Isolasi Kolon Sapi Bali. Indones Med Veterinus. 2017;6(4):278–87.
14. Liu YW, Liong MT, Tsai YC. New perspectives of Lactobacillus plantarum as a probiotic: The gut-

- heart-brain axis. *J Microbiol.* 2018;56(9):601–13.
15. Seddik HA, Bendali F, Gancel F, Fliss I, Spano G, Drider D. *Lactobacillus plantarum* and Its Probiotic and Food Potentialities. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9(2):111–22.
 16. Monadi AR, Mirzaei H, Javadi A, Hosseinzade N, Amjadi Y. Effect of Some probiotics on *Salmonella typhi* During Associated Growth in Milk. *African J Microbiol Res.* 2010;4(24):2708–11.
 17. Nakazato G, Paganelli FL, Lago JC, Aoki FH, Mobilon C, Brocchi M, et al. *Lactobacillus Acidophilus* Decreases *Salmonella typhimurium* Invasion In Vivo. *J Food Saf.* 2011;31(2):284–9.
 18. Benigna M. Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Keji Beling (*Srobilanthes Crispa* Bl.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella typhi* Secara In Vitro. Universitas Sanata Dharma; 2015.
 19. Juariyah S, Sari WP. Pemanfaatan Limbah Cair Industri Tahu Sebagai Media Alternatif Pertumbuhan *Bacillus sp.* *J Anal Kesehat Klin Sains.* 2018;6(1):24–9.
 20. Hidayat T. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etil Asetat Kulit Buah Citrus *reticulata* terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. Universitas Muhammadiyah Malang; 2018.
 21. Pratiwi ST, Paryati SPY. The Effect of Bakteriosin from *Lactobacillus acidophilus* on Growth of *Salmonella typhi*. *Int J Psychosoc Rehabil.* 2020;24(8).
 22. Arief II, Jenie BSL, Suryati T, Ayuningtyas G, Fuziawan A. Antimicrobial activity of bacteriocin from indigenous *Lactobacillus plantarum* 2C12 and its application on beef meatball as biopreservative. *J Indones Trop Anim Agric.* 2012;37(2):90–6.
 23. Zhao R, Duan G, Yang T, Niu S, Wang Y. Purification, Characterization and Antibacterial Mechanism of Bacteriocin from *Lactobacillus acidophilus* XH1. *Trop J Pharm Res.* 2015;14(6):989–95.
 24. Usmiati S, Marwati T. Seleksi dan Optimasi Proses Produksi Bakteriosin dari *Lactobacillus sp.* *J Pascapanen.* 2007;4(1):27–37.
 25. Mustopa AZ, Amelia S. Temperature , pH , Enzyme and Surfactan Effect to Encapsulation of Plantaricin F Recombinant as Antibacterial of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhi*. *J Biol Indones.* 2018;14(1):61–71.
 26. Yulinery T, Nurhidayat N. Aktivitas Antimikroba dan Analisis Gen Plantarisin F dari Isolat *Lactobacillus* Asal Buah-Buahan Tropis. *J Ilmu*

- Kefarmasian Indones. 2013;11(2):147–55.
27. Siregar TN. The Isolation And Identification Of Bacteria Salmonella Sp On Quail Egg Shell In Traditional Markets Ulee Kareng Banda Aceh. *J Med Vet.* 2019;13(1):79–87.
28. Hernández-Aquino S, Miranda-Romero LA, Fujikawa H, de Jesús Maldonado-Simán E, Alarcón-Zuñiga B. Antibacterial activity of lactic acid bacteria to improve shelf life of raw meat. *Biocontrol Sci.* 2019;24(4):185–92.
29. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, et al. Bacteriocin Production of The Probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Express* [Internet]. 2018;8(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0679-z>
30. Sandika J. Pola Kepekaan Isolat Bakteri *Salmonella typhi* pada Penderita Demam Tifoid terhadap Antibiotik di RSUD Abdoel Moeloek Bandar Lampung. Universitas Lampung; 2017.
31. Abdurrachman, Febrina E. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Penderita Demam Tifoid di Rumah Sakit Al Islam Bandung. *Farmaka.* 2018;16(2):87–96.
32. Utami E K. Antibiotika, Resistensi, dan Rasionalitas Terapi. *El-Hayah.* 2011;1(4):191–8.
33. Yang Y, Greenleaf Z, Kann W, Sha M. Microaerobic Fermentation of *Lactobacillus acidophilus* within Gut Microbiome Physiological Conditions by BioFlo ® Bioprocess Control Stations. *Eppend Appl Note.* 2019;(412):1–8.
34. Safitri N, Sunarti TC, Meryandini A. Formula Media Pertumbuhan Bakteri Asam Laktat *Pediococcus pentosaceus* Menggunakan Substrat Whey Tahu. *Sumberd Hayati.* 2016;2(2):31–8.
35. Zimbro DAPMJ. *Difco & BBL Manual Manual of Microbiological Culture Media.* 11th ed. Maryland: The Difco Manual; 1998.
36. Suhartono S, Artika W. Isolasi dan Uji Aktivitas Protease dari Aktinobakteri Isolat Lokal (AKJ-09) Aceh. *J Bioleuser.* 2017;1(3):116–20.
37. Antono A, Pamuji DB. Daya Hambat Susu Hasil Fermentasi *Lactobacillus acidophilus* Terhadap *Salmonella thymimurium*. *PharmaScientia.* 2012;1(2).
38. Bull M, Plummer S, Marchesi J, Mahenthiralingam E. The Life History of *Lactobacillus acidophilus* as a Probiotic: A tale of Revisionary Taxonomy, Misidentification and Commercial Success. *FEMS*

- Microbiol Lett. 2013;349(2):77–87.
39. Fuziawan A. Aplikasi Bakteriosin dari *Lactobacillus plantarum* 2C12 sebagai Bahan Pengawet pada Produk Bakso. Institut Pertanian Bogor; 2012.
40. Rizki S. Pengaruh Konsentrasi Inokulum dan Lama Fermentasi terhadap Aktivitas Antibakteri Bakteriosin yang Dihasilkan oleh *Lactobacillus plantarum*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2018.
41. Basarang M. Pengaruh Bakteriosin dari *Streptococcus thermophilus* sebagai Pengawet terhadap Lama Penyimpanan Dangke. Universitas Hasanuddin Makassar; 2013.
42. Viogenta P. Karakteristik Anti Bakteri Isolat *Lactobacillus* dari Tempoyak. Universitas Lampung; 2010.