

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAN METANOL
KULIT BATANG BAKAU (*BRUGIERA GYMNORRHIZA*) TERHADAP
DAYA HAMBAT PERTUMBUHAN *SALMONELLA TYPHI***

(Skripsi)

Oleh

Dinda Ananto Prameswari



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAN METANOL
KULIT BATANG BAKAU (*BRUGIERA GYMNORRHIZA*) TERHADAP
DAYA HAMBAT PERTUMBUHAN *SALMONELLA TYPHI***

Oleh

Dinda Ananto Prameswari

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi : **UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI
EKSTRAK ETANOL DAN METANOL
KULIT BATANG BAKAU (*Bruguiera
gymnorhiza*) TERHADAP DAYA
HAMBAT PERTUMBUHAN *Salmonella
typhi***

Nama Mahasiswa : **Dinda Ananto Prameswari**

No. Pokok Mahasiswa : 2018011076

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc
NIP. 1976012020031222001


Dr. dr. Susianti, M. Sc
NIP. 197808052005012003

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc
NIP. 1976012020031222001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc**



Sekretaris

: **Dr. dr. Susianti, M. Sc**



Penguji

Bukan Pembimbing

: **Dr. dr. Reni Zuraida, M. Si.,
Sp. KKL P**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc

NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **29 Januari 2024**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **"HUBUNGA UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAN METANOL KULIT BATANG BAKAU (*Bruguiera gymnorrhiza*) TERHADAP DAYA HAMBAT PERTUMBUHAN *Salmonella typhi*"** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiat.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 24 Januari 2024

Pembuat Pernyataan,



2000
TEL. 20
METERAI
TEMPEL
453ALX040814418

Dinda Ananto Prameswari

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Bekasi pada tanggal 24 November 2002 dan merupakan anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Sugianto dan Ibu Edwi Milana.

Penulis menempuh Pendidikan sekolah dasarnya di SDIT Yasfi Bekasi hingga tahun 2010 dan melanjutkan sekolah di SDN 12 Lubang Buaya Pagi serta lulus pada tahun 2014. Penulis melanjutkan pendidikan sekolah menengah pertama (SMP) di SMPN 237 Jakarta Timur dan lulus pada tahun 2017. Penulis kemudian berhasil menyelesaikan sekolah menengah atasnya (SMA) di SMAN 64 Jakarta Timur pada tahun 2020.

Pada tahun 2020, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam berorganisasi dan terdaftar sebagai bendara divisi bidang satuan tugas dan logistik PMPATD (Perhimpunan Mahasiswa Pecinta Alam dan Tanggap Darurat) PAKIS *Rescue Team*.

SANWACANA

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji syukur penulis haturkan atas kehadiran Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurah kepada junjungan Nabi Besar Muhammad SAW yang telah membawa dunia kepada masa kejayaan, Islam.

Skripsi dengan judul “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Metanol Kulit Batang Bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Salmonella typhi*” dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung. Selama masa penyelesaian skripsi ini, penulis mendapatkan banyak ilmu pengetahuan, arahan, serta bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan banyak ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc. selaku Pembimbing Utama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk selalu memberikan dukungan dan semangat, arahan, bimbingan, kritik, saran serta bantuan yang telah diberikan;
4. Dr. dr. Susianti, S. Ked., M. Sc. selaku Pembimbing Pendamping yang telah bersedia meluangkan waktu, mengerahkan tenaga dan pikirannya untuk selalu membimbing dan memberi arahan, masukan, serta saran kepada penulis selama proses penyelesaian skripsi ini;
5. Dr. dr. Reni Zuraida, S. Ked., M.Si., Sp. KKLP. Selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga, dan pikiran di antara kesibukannya untuk selalu memberikan ilmu, arahan, kritik dan saran kepada penulis selama proses penyelesaian skripsi;

6. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S. KM., M. Kes. selaku Pembimbing Akademik atas arahan serta masukan bagi penulis selama masa perkuliahan. Terima kasih karena telah menjadi orang tua kedua terbaik penulis di Universitas Lampung;
7. Seluruh staf akademik, TU, administrasi serta pegawai FK Unila yang turut membantu penulis dalam pembuatan berkas sehingga skripsi ini terselesaikan;
8. Orangtua yang penulis sayangi: Ayah Sugianto dan Ibu Edwi Milana atas kerja kerasnya selama ini dan selalu memberikan dukungan, nasihat, dan semangat kepada penulis selama ini. Doakan selalu agar putrimu ini dapat menjadi kebanggaan kalian kelak;
9. Mas Dimas dan Mba Ahya, atas semua dukungan, bantuan, dan nasihatnya yang sangat membantu penulis selama masa studi perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini. Seluruh kebaikan kalian tidak akan penulis lupakan, dan semoga dilipatgandakan oleh Allah SWT;
10. Seluruh keluarga besar lainnya yang tidak bisa penulis ucapkan satu persatu, yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan kepada penulis selama masa studi;
11. Seluruh jajaran kepala, sekretaris, pegawai dan laboran UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Daerah yang telah membimbing dan meluangkan waktu kepada penulis selama proses pengambilan data;
12. Seluruh anggota KPH Gunung Balak Lampung Timur yang telah membimbing dan meluangkan waktu untuk penulis selama proses pengambilan sampel;
13. Sahabat “Ciwi Kiyowo”: Elizabet Mega, Tamadar Hilmi dan Nimas Shifa, yang telah mewarnai hidup penulis selama perkuliahan, tidak pernah pergi dan selalu ada dalam memberikan motivasi, saran, bantuan, serta canda tawa selama menjalani masa studi. Semoga kita dapat selalu utuh dan bisa meraih mimpi kita bersama-sama;
14. Sahabat “Garuda Rosta”: Nimas Shifa, Melni Armadani, Tamadar Hilmi, Elizabeth Mega, Abrila Tamara, Maria Devi, yang telah memberi warna selama perkuliahan, memberikan semua bantuan, arahan, serta suka duka

yang kalian ceritakan. Tanpa kalian, perkuliahan luring penulis mungkin akan sangat membosankan;

15. Sahabat “Permata suka-suka”: Akmal, Melni, Iqbal, Lyvia, Rofi, yang telah memberi banyak tawa dan pengalaman menyenangkan hingga penulis mampu melewati masa perkuliahan dengan banyak senyuman;
16. Sahabat Bakau (Pitha, Zaidan, Dewi, Faridi, Egi) yang telah memberikan bantuan, dorongan, motivasi, saran, dan ilmu hingga penulis mampu melewati penelitian;
17. Keluarga T20MBOSIT, yang telah menorehkan banyak kenangan indah selama masa perkuliahan, selalu menjadi satu, saling membantu, dan selalu ada dalam segala suka duka yang ada;
18. Saya ingin berterima kasih kepada saya karena telah berusaha untuk tidak menyerah, berusaha percara pada diri sendiri, dan terus berusaha menjadi versi terbaiknya;
19. Seluruh pihak yang telah membantu dalam proses penulisan skripsi yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan Rahmat dan hidaya-Nya kepada semua pihak yang telah banyak membantu penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna untuk kita semua. Akhir kata, penulis mengharapksan segala masukan, saran dan kritik demi perbaikan skripsi ini.

Bandar Lampung, 19 Januari 2024

Penulis

Dinda Ananto Prameswari

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAN METANOL KULIT BATANG BAKAU (*Bruguiera gymnorrhiza*) TERHADAP DAYA HAMBAT PERTUMBUHAN *Salmonella typhi*

Oleh

Dinda Ananto Prameswari

Latar Belakang: *Salmonella typhi* merupakan bakteri yang dapat menyebabkan demam tifoid dan mudah ditularkan melalui *personal hygiene* yang kurang baik. Ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) sebagai salah satu alternatif sebagai antibakteri. **Tujuan:** Untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap *Salmonella typhi*. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan metode sumuran pada media *Mueller Hinton* Agar. Kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) diperoleh dari Kawasan Lampung Timur kemudian diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% dan metanol melalui teknik maserasi dan dilakukan uji fitokimia di Laboratorium Kimia Organik Universitas Lampung. Ekstrak etanol dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) dibagi dalam beberapa konsentrasi yaitu 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5%; dan 25%. Sebagai kontrol negatif adalah aquades dan kontrol positif adalah ciprofloxacin. Data yang diperoleh berdasarkan hasil pengukuran zona hambat yang terbentuk di sekitar sumuran dan diukur dengan jangka sorong. Data diuji dengan *One Way ANOVA*. **Hasil:** Hasil penelitian ini menunjukkan diameter zona hambat yang terbentuk pada ekstrak etanol dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5%; dan 25%. Secara berurutan pada ekstrak dengan pelarut etanol adalah 0,30 mm, 0,90 mm, 1,80 mm, 2,62 mm, 3,70 mm dan ekstrak dengan pelarut metanol adalah 0,20mm, 0,65mm, 1,47mm, 2,55 mm, 5,32 mm. Pada kelompok kontrol negatif sebesar 0 mm dan kontrol positif sebesar 23,05 mm dan 25,85 mm. **Kesimpulan:** Terdapat aktivitas antibakteri ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

Kata kunci: bakau, *Bruguiera gymnorrhiza*, *Salmonella typhi*

ABSTRACT

ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST OF ETHANOL AND METHANOL EXTRACTS OF MANGROVE STEM BARK (*Bruguiera gymnorrhiza*) AGAINST THE GROWTH INHIBITION OF *Salmonella typhi*

By

Dinda Ananto Prameswari

Background: *Salmonella typhi* is a bacterium that can cause typhoid fever and is easily transmitted through poor personal hygiene. Mangrove stem bark extract (*Bruguiera gymnorrhiza*) is considered as an alternative antibacterial agent. **Objective:** To determine the antibacterial activity of ethanol and methanol extracts of mangrove stem bark (*Bruguiera gymnorrhiza*) against *Salmonella typhi*. **Method:** This research is an experimental laboratory study using the well method on Mueller Hinton Agar medium. Mangrove stem bark (*Bruguiera gymnorrhiza*) was obtained from the East Lampung area, then extracted using 96% ethanol and methanol solvents through maceration technique, followed by phytochemical testing in the Organik Chemistry Laboratory of Lampung University. Ethanol and methanol extracts of mangrove stem bark (*Bruguiera gymnorrhiza*) were divided into several concentrations: 1.56%, 3.12%, 6.25%, 12.5%, and 25%. Distilled water served as the negative control, and ciprofloxacin as the positive control. The data were collected based on the measurement of the inhibition zones formed around the wells and measured with a caliper. The data were statistically analyzed using One Way ANOVA. **Results:** The results of this study show the diameter of the inhibition zones formed by ethanol and methanol extracts of mangrove stem bark (*Bruguiera gymnorrhiza*) at concentrations of 1.56%, 3.12%, 6.25%, 12.5%, and 25%. Sequentially, for ethanol solvent extracts, the diameters were 0.30 mm, 0.90 mm, 1.80 mm, 2.62 mm, 3.70 mm, and for methanol solvent extracts, the diameters were 0.20 mm, 0.65 mm, 1.47 mm, 2.55 mm, 5.32 mm. The negative control group showed a diameter of 0 mm, while the positive control had diameters of 23.05 mm and 25.85 mm. **Conclusion:** There is antibacterial activity in the mangrove stem bark extract (*Bruguiera gymnorrhiza*) against *Salmonella typhi* bacteria.

Keywords: *Bruguiera gymnorrhiza*, mangrove, *Salmonella typhi*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti.....	5
1.4.2 Manfaat Bagi Universitas Lampung	5
1.4.3 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.....	5
1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat Sekitar	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 <i>Salmonella typhi</i>	6
2.2 Demam Tifoid	8
2.3 Penanganan demam tifoid	10
2.4 Antibiotik	12
2.5 Peran Bakau Dikesehatan.....	13
2.6 <i>Bruguiera gymnorrhiza</i>	14
2.6.1 <i>Bruguiera gymnorrhiza</i> sebagai antibiotik.....	16
2.7 Ekstraksi.....	19
2.8 Pelarut	20
2.9 Skrining Fitokimia	21
2.10 Uji Antimikroba	23
2.11 Kerangka Teori.....	26
2.12 Kerangka Konsep	27

2.13 Hipotesis.....	28
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1 Desain Penelitian.....	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.2.1 Tempat Penelitian.....	29
3.2.2 Waktu Penelitian	30
3.3 Sampel.....	30
3.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	31
3.4.1 Alat Penelitian	31
3.4.2 Bahan Penelitian.....	31
3.5 Identifikasi Variabel.....	32
3.6 Definisi Operasional.....	33
3.7 Prosedur Penelitian.....	33
3.7.1 Determinasi Tanaman	33
3.7.2 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang <i>Bruguiera gymnorrhiza</i> ...	34
3.7.3 Uji Fitokimia	35
3.7.4 Inokulasi Bakteri pada Media Agar Miring	36
3.7.5 Pembuatan Standar Kekeruhan Larutan	36
3.7.6 Pembuatan Suspensi Bakteri	37
3.7.7 Pembuatan Media Uji.....	37
3.7.8 Pengamatan dan Pengukuran Zona Hambat.....	38
3.8 Alur Penelitian	39
3.9 Analisis Data	40
3.9.1 Analisis Data	40
3.10 Etika Penelitian	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.1.1 Hasil Uji Fitokimia	42
4.1.2 Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol	43
4.2 Analisis Data Ekstrak Etanol	45
4.2.1 Uji Normalitas Ekstrak Etanol	45
4.2.2 Uji Homogenitas Ekstrak Etanol.....	45
4.2.3 Uji Parametrik (One-Way Anova) Ekstrak Etanol.....	46
4.2.4 Uji Post Hoc LSD Ekstrak Etanol.....	46
4.3 Analisis Data Ekstrak Metanol.....	46
4.3.1 Uji Normalitas Ekstrak Metanol	46

4.3.2 Uji Homogenitas Ekstrak Metanol.....	47
4.3.3 Uji Parametrik (One-Way Anova) Ekstrak Metanol.....	47
4.3.4 Uji Post Hoc LSD Ekstrak Metanol	48
4.4 Pembahasan.....	48
4.5 Keterbatasan Penelitian	53
BAB V_KESIMPULAN	54
5.1 Kesimpulan	54
5.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Terapi pilihan untuk penatalaksanaan demam tifoid	11
2. Terapi non farmakologis demam tifoid.....	12
3. Kelompok Perlakuan.....	31
4. Definisi Operasional.....	33
5. Kategori Zona Hambat.....	38
6. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol.....	42
7. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Metanol.....	42
8. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol.....	43
9. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol.....	44
10. Hasil Uji Normalitas Data Ekstrak Etanol.....	45
11. Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> Ekstrak Etanol.....	46
12. Hasil Uji Normalitas Data Ekstrak Metanol.....	47
13. Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> Ekstrak Metanol.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. <i>Salmonella typhi</i>	7
2. Tumbuhan <i>Bruguiera gymnorrhiza</i>	15
3. Metode <i>Disc Diffusion</i>	24
4. Metode Sumuran/ <i>Well Diffusion</i>	25
5. Kerangka Teori.....	26
6. Kerangka Konsep	27
7. Alur Penelitian	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Persetujuan Etik.....	63
2. Surat Hasil Uji Determinasi	64
3. Surat Hasil Uji Kualitatif Fitokimia.....	66
4. Surat Izin Penelitian di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Lampung	68
5. Sertifikasi Hasil Pengujian.....	69
6. Dokumentasi Pelaksanaan Penelitian.....	70
7. Analisis Data.....	74

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sanitasi lingkungan masyarakat di berbagai wilayah Indonesia yang kurang baik masih banyak dijumpai (Rahman *et al.*, 2021). Hal ini menjadi perhatian karena sanitasi buruk merupakan salah satu faktor pendukung terjadinya infeksi *Salmonella*. *Salmonella* merupakan genus bakteri Gram-negatif dari keluarga *Enterobacteriaceae* dengan patogenisitas kuat yang dapat menyebabkan infeksi silang antara manusia dan hewan. Infeksi *Salmonella* dapat menyebabkan demam, diare, gastroenteritis, dan sepsis pada manusia, serta kerusakan usus pada manusia dan hewan (Zha *et al.*, 2019). Bentuk salmonellosis paling umum adalah gastroenteritis yang dapat sembuh sendiri, tetapi tidak jarang juga dapat terjadi demam enterik (termasuk demam tifoid) yang merupakan penyakit sistemik dan membutuhkan terapi antibiotik segera karena dapat mengancam jiwa (Papa & Papa, 2021).

Demam tifoid merupakan penyakit demam akut yang diakibatkan oleh adanya infeksi bakteri *Salmonella enterica* serovar *Typhi* (*S. Typhi*). Infeksi oleh bakteri ini endemik di banyak negara berpenghasilan rendah dan menengah termasuk Indonesia. Pada tahun 2015, diperkirakan terdapat 11–21 juta kasus demam tifoid dan 148.000–161.000 kematian terkait yang terjadi di seluruh dunia (Hancuh *et al.*, 2023). Penanganan medis penyakit demam tifoid secara umum masih bertumpu pada prinsip tiga aspek penting yaitu antibiotik, istirahat, dan diet. Antibiotik lini pertama yang digunakan dalam pengobatan demam tifoid adalah antibiotik kloramfenikol. Namun, terdapat laporan mengenai banyaknya resistensi *Salmonella typhi* yang terjadi pada antibiotik kloramfenikol. Selama tahun 1960-an, resistensi terhadap 3 atau lebih antibiotik lini pertama (berganda) termasuk ampisilin, trimetoprim-

sulfametoksazol, dan kloramfenikol, dikenal sebagai MDR, menjadi lebih umum, dan MDR *Salmonella typhi* mulai lebih sering dilaporkan (Dyson *et al.*, 2019). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) saat ini merekomendasikan pengobatan dengan ciprofloxacin, azithromycin, atau ceftriaxone karena luasnya resistensi yang terjadi pada antibiotik lini pertama terutama kloramfenikol. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik ini dapat bervariasi pada lokasi yang berbeda dan seiring berjalan waktu juga dapat berubah (Kuehn *et al.*, 2022).

Pengobatan dengan berbahan dasar dari tumbuhan atau bahan-bahan alami sangat diperlukan sebagai alternatif pengobatan demam tifoid mengingat banyaknya kasus resistensi antibiotik yang terjadi. Senyawa aktif seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid dan fenolik yang terkandung dalam tumbuhan memiliki pengaruh terapeutik yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan. Laporan telah menunjukkan bahwa ekstrak sebagian besar spesies tanaman aktif melawan mikroorganisme patogen yang berbeda seperti *Salmonella typhi*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus* (Haruna & Yahaya, 2021).

Tumbuhan yang telah terbukti mengandung bahan bioaktif dan dapat digunakan dalam pengobatan adalah bakau. Bakau dalam bidang farmasi mempunyai peranan penting karena telah sejak lama bakau dimanfaatkan dalam pengobatan karena kemampuannya yang dapat menyembuhkan penyakit. Pemanfaatan tumbuhan bakau ini telah dilakukan oleh masyarakat di daerah pesisir secara turun temurun sejak dulu untuk pengobatan tradisional beberapa penyakit. Hal ini disebabkan karena bakau tergolong banyak ditemui dan mudah ditemui serta cara pengelolaannya yang sangat sederhana. Bagian bakau yang biasanya dimanfaatkan sebagai obat adalah pada bagian batang propagul (bakal tunas), dan daun (Purwanti, 2016).

Topografi Indonesia yang berbatasan dengan garis pantai yang cukup panjang membuat wilayah Indonesia tidak jarang dijumpai oleh tanaman bakau untuk menghindari bahaya rob (air pasang besar yang menyebabkan luapan air laut) maupun pasang surut air laut yang berakibat pada erosi. Berdasarkan data tahun 2021 yang diterbitkan oleh Global Bakau Alliance, secara global bakau tersebar hingga seluas 13,58 hektare. Sebanyak 20% berada di Indonesia, sehingga menjadikan Indonesia sebagai negara dengan luas bakau paling tinggi di dunia. Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan (2021) juga telah merilis luas bakau Indonesia, mencapai 3,36 hektare.

Melimpahnya tanaman bakau di Indonesia dan banyaknya pemanfaatan tanaman ini oleh masyarakat untuk dijadikan obat membuat bakau dapat menjadi alternatif saat resistensi antibiotik semakin banyak. Salah satu contoh penelitian yang telah dilakukan adalah menggunakan bagian buah bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) yang memiliki daya hambat kuat terhadap *Delftia sp.* dan beberapa bakteri lain seperti *Escherichia coli* serta *Agrobacterium tumefaciens* dengan daya hambat sedang (Roy *et al.*, 2018). Ekstrak daun tanaman bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) juga mempunyai khasiat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri karena mengandung flavonoid, saponin dan tanin (Kurniawaty *et al.*, 2022). Selanjutnya ekstrak kulit batang tanaman ini juga memiliki daya hambat terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* (Maghfirah, 2016).

Senyawa bioaktif yang terkandung dalam bakau memiliki potensi besar sehingga sudah seharusnya dikembangkan dan dapat dimanfaatkan dalam bidang kesehatan khususnya sebagai bahan baku obat-obatan seperti obat antibiotika (Oktavianus, 2013). Selain itu, pemilihan pelarut ekstraksi yang digunakan juga perlu diperhatikan karena dapat mempengaruhi hasil yang didapat. Pada ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* diketahui pelarut yang baik digunakan adalah metanol karena senyawa yang terkandung didalamnya dominan bersifat polar (Istiqomah, 2016). Besarnya redemen ekstrak yang menentukan besaran zat aktif yang terkandung tergantung pada kepolaran

pelarut yang digunakan dalam melarutkan komponen bioaktif pada ekstrak. Hal ini memiliki arti bahwa pelarut yang digunakan dalam sebuah proses ekstraksi akan lebih baik memiliki sifat kepolaran yang sama dengan bahan yang akan diekstrak (Dia *et al.*, 2015).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap aktivitas antibakteri pada *Salmonella typhi*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a) Apakah ekstrak etanol 96% kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*?
- b) Apakah ekstrak metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*?
- c) Bagaimana perbandingan efek antibakteri ekstrak etanol 96% dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a) Mengetahui pengaruh ekstrak etanol 96% kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*.

- b) Mengetahui pengaruh ekstrak metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*.
- c) Mengetahui perbandingan efek antimikroba ekstrak etanol dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan dan pengalaman belajar bagi peneliti terutama penggunaan ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi*. Bagi peneliti lain, diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan ataupun referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Bagi Universitas Lampung

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah bahan rujukan kepustakaan ilmiah dalam lingkungan Universitas Lampung khususnya dalam bidang Agromedicine.

1.4.3 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai uji aktivitas antibakteri kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap *Salmonella typhi*.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat Sekitar

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi *Bruguiera gymnorrhiza* sebagai obat antibakteri sehingga membuat Masyarakat tertarik untuk menjaga dan membudidayakan *Bruguiera gymnorrhiza*.

BAB II **TINJAUAN PUSTAKA**

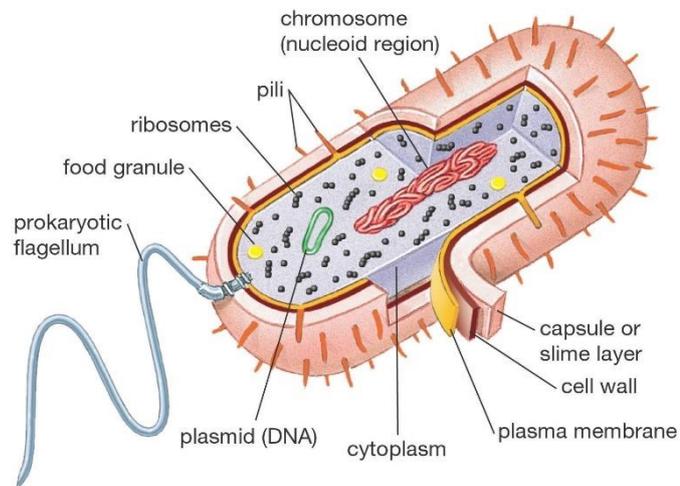
2.1 *Salmonella typhi*

- Kingdom : *Bacteria*
Filum : *Proteobacteria*
Kelas : *Gammaprotobacteria*
Ordo : *Enterobacteriales*
Famili : *Enterobacteriaceae*
Genus : *Salmonella*
Spesies : *Salmonella typhi* (Brenner et al., 1984; Holt *et al.*, 1994).

Salmonella typhi merupakan bakteri yang luntur dalam proses pewarnaan gram sehingga merupakan bakteri Gram negatif yang bergerak menggunakan flagel yang tersebar di seluruh sisi tubuh atau dikenal sebagai peritrik dan tidak mempunyai spora seperti yang terlihat pada Gambar 1, bersifat anerob fakultatif dan intraseluler fakultatif. *Salmonella typhi* merupakan strain bakteri anggota familia *Enterobacteriaceae* (Holt *et al.*, 1994). *Salmonella typhi* memiliki kemampuan bertahan hidup cukup lama apabila sudah melekat dalam tinja, susu, mentega, keju dan air beku. Selain itu, *Salmonella typhi* bersifat parasit intraseluler fakultatif karena bakteri ini mudah difagositosis tetapi tidak dapat dihancurkan atau tetap dapat hidup dalam makrofag dan menyebabkan gejala klinis terutama pada gastrointestinal (Imara, 2020).

Salmonella typhi dapat hidup pada suhu 15-41°C (suhu optimal 37°C) dan pH 6-8. Bakteri ini akan mati dengan pemanasan 60°C selama 15-20 menit dan suhu 54,4°C selama satu jam, pendidihan khlorinisasi dan pasteurisasi. Bakteri ini cara penularannya terhadap manusia yaitu melalui jalur fekal-oral yang

umumnya terjadi akibat adanya kontaminasi minuman ataupun makanan yang sudah tercemar oleh bakteri *Salmonella typhi* (Kasim, 2020).



Gambar 1. *Salmonella typhi* (Kasim, 2020)

Selain klasifikasi subspecies berdasarkan filogeni, Kauffman dan White mengembangkan klasifikasi *Salmonella* berdasarkan serotipe antigen utama: somatik (O), kapsuler (K) dan flagel (H). Antigen O somatik (*heat-stabel*) adalah komponen oligosakarida dari lipopolisakarida yang berada di membran bakteri luar dan *Salmonella typhi* dapat mengekspresikan tidak hanya satu antigen O pada permukaannya. Antigen H flagel (*heat-labile*) bakteri dan terlibat dalam aktivasi respon imun inang. Antigen K permukaan (*heat-sensitive*) merupakan polisakarida yang peka terhadap panas dan terletak di permukaan kapsul bakteri serta merupakan antigen yang tidak sering atau tidak umum ditemukan dalam serotipe *Salmonella*. *Antigen Virulence* (Vi), sub tipe khusus antigen K, hanya ditemukan dalam tiga serotipe patogen: *Paratyphi C*, *Dublin* dan *Typhi* (Jajere, 2019).

Infeksi *Salmonella typhi* dapat terjadi saat bakteri ini mencapai usus halus. Namun, untuk mencapai usus halus, bakteri harus melewati keasaman lambung terlebih dahulu yang normalnya pada tahap ini *Salmonella typhi* akan mati. Apabila keasaman lambung berkurang seperti pada penggunaan obat antasid atau makanan terlalu cepat melewati lambung, *Salmonella typhi* akan lebih

mudah untuk mencapai usus halus. Setelah mencapai usus halus, *Salmonella typhi* akan berkembang biak. Apabila imunitas mukosa IgA usus kurang baik, bakteri akan mudah menembus sel epitel dan menuju lamina propia. *Salmonella typhi* di lamina propia akan difagosit oleh makrofag tetapi masih dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag. Makrofag akan membawa ke plaque peyeri ileum distal dan selanjutnya ke kelenjar getah bening mesenterika dan memasuki peredaran darah, menimbulkan bakteremia primer yang asimtomatik. Selanjutnya, *Salmonella typhi* akan mengikuti aliran darah dan sampai di organ-organ retikuloendotelial terutama liver dan lien. Di organ-organ ini *Salmonella typhi* akan meninggalkan makrofag dan berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya memasuki peredaran darah, menimbulkan bakteremia sekunder. Pada saat terjadi bakteremia sekunder, dapat ditemukan gejala-gejala klinis dari demam tifoid (Brusch, 2019).

2.2 Demam Tifoid

Demam tifoid adalah salah satu penyakit demam yang paling umum ditemui di negara-negara berkembang. Demam tifoid merupakan penyakit usus akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Karakteristik penderita demam tifoid sering didasarkan pada usia, jenis kelamin, durasi dengan demam, tingkat demam, hasil tes widal, serta pemberian obat antibiotik (Mustofa *et al.*, 2020).

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang merupakan sumber penyakit dan tidak jarang menyebabkan kematian di daerah dengan sumber daya rendah. Orang yang tinggal di daerah tanpa akses terhadap fasilitas sanitasi yang baik dan terpapar air dan makanan yang terkontaminasi tinja mempunyai risiko terbesar terkena infeksi. Akses tepat waktu terhadap terapi antibiotik yang efektif sangat penting untuk mencegah komplikasi seperti perforasi usus dan kematian. Namun, seringkali yang terjadi adalah penggunaan antibiotik yang tidak adekuat sehingga penyebaran resistensi antibiotik pada *Salmonella typhi* semakin luas dan berkontribusi lebih jauh terhadap hasil klinis yang buruk (Marchello *et al.*, 2019).

Demam tifoid bersifat endemik di Indonesia. Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018 penderita demam typhoid dan paratyphoid yang dirawat inap di Rumah Sakit sebanyak 41.081 kasus dan 279 diantaranya meninggal dunia (Kemenkes RI, 2018). Angka rata rata kesakitan demam typhoid di Indonesia mencapai 500/100.000 penduduk dengan angka kematian antara 0,6-5%. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilakukan oleh departemen kesehatan tahun 2018, prevalensi demam typhoid di Indonesia mencapai 1,7%. Distribusi prevelensi tertinggi adalah pada usia 5-14 tahun (1,9%), usia 1-4 tahun (1,6%), usia 15-24 tahun (1,5%) dan usia <1 tahun (0,8%). Kondisi ini menunjukkan bahwa anak anak (0-19 tahun) merupakan populasi penderita typhoid terbanyak di Indonesia (Riskesdas, 2018).

Gejala penyakit ini berkembang selama satu sampai dua minggu setelah seorang pasien terinfeksi oleh bakteri *Salmonella typhi*. Hal ini karena *Salmonella typhi* memiliki antigen Vi sehingga sistem imun tubuh tidak dapat langsung mengenali dan menyebabkan gejala yang ada tidak dapat langsung dirasakan. Gejala umum yang terjadi pada penyakit tifoid adalah demam naik secara bertahap pada minggu pertama lalu demam kontinyu atau remiten pada minggu kedua. Demam terutama terjadi pada sore atau malam hari, sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, dan diare. Nyeri perut kadang tak dapat dibedakan dengan apendisitis. Pada tahap lanjut dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus (Martha, 2019).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kejadian demam tifoid antara lain, usia, status gizi, *hygiene*, pendidikan orang tua, tingkat penghasilan orang tua, pekerjaan orang tua, dan sumber air. Prevalensi demam tifoid paling tinggi pada usia 3-19 tahun karena pada usia tersebut individu banyak berkegiatan dan memiliki aktivitas fisik, dan kurang memperhatikan pola makannya, akibatnya mereka cenderung lebih memilih makan di luar rumah, atau jajan di sembarang tempat serta kurang menjaga kebersihan saat makan dan minum,

tidak mencuci tangan dengan baik setelah buang air kecil maupun buang air besar (Musthofa, 2021).

Faktor lain yang mempengaruhi kejadian demam tifoid yaitu status gizi. Status gizi kurang dilihat dari Indeks Massa Tubuh yang kurang dari $18,5 \text{ kg/m}^2$ dapat menurunkan daya tahan tubuh anak dan menyebabkan anak mudah terserang penyakit, bahkan status gizi buruk dapat menyebabkan angka mortalitas demam tifoid semakin tinggi. Penurunan status gizi juga dapat terjadi pada penderita demam tifoid yang disebabkan oleh kurangnya nafsu makan (anoreksia), menurunnya absorpsi zat-zat gizi karena terjadi luka pada saluran pencernaan dan kebiasaan penderita mengurangi makanan pada saat sakit (penurunan nafsu makan). Selain itu, diare, mual atau muntah dan pendarahan terus menerus yang diakibatkan kurangnya trombosit dalam darah juga meningkatkan kekurangan cairan atau zat gizi pada penderita demam tifoid (Annisa & Rahmadani, 2022).

Diagnosis demam tifoid dapat ditunjang dengan beberapa pemeriksaan laboratorium yang meliputi pemeriksaan darah tepi, pemeriksaan serologis, kultur dengan cara isolasi kuman, dan pemeriksaan molekuler, seperti *Polimerase Chain Reaction (PCR)*. Uji serologis yang dapat digunakan untuk demam tifoid adalah uji widal yang merupakan pemeriksaan antibodi terhadap antigen O dan antigen H *Salmonella typhi*. Pada uji serologis digunakan untuk menegakkan diagnosis demam tifoid dengan mendeteksi antibodi spesifik terhadap komponen antigen *S. typhi* maupun antigen itu sendiri (Murzalina, 2019).

2.3 Penanganan demam tifoid

Terapi antibiotika terhadap *Salmonella typhi* memiliki efektivitas yang bagus dan relatif murah. Pemilihan antibiotik disesuaikan dengan sensitivitas terhadap *Salmonella typhi*. Pemberian ciprofloxacin umum digunakan sebagai terapi pada pasien dewasa seperti yang dapat dilihat pada Tabel 1. Selain antibiotik yang sensitif terhadap *S. typhi*, pemberian dosis antibiotik yang

adekuat akan sangat membantu terapi pasien demam tifoid berjalan dengan baik dan berhasil. Apabila dosis antibiotik atau penggunaannya salah akan menimbulkan risiko terapi yang gagal dan memunculkan terjadinya resistensi antibiotik (Imara, 2020).

Antibiotik ciprofloxacin sebagai golongan fluoroquinolone merupakan pilihan antibiotik yang efektif digunakan pada pasien demam tifoid dewasa. Hal ini disebabkan *Salmonella typhi* tidak resisten terhadap fluoroquinolone dengan tingkat kesembuhan secara klinis sebesar 98%, penurunan demam dalam waktu 4 hari, dan angka kekambuhan serta *fecal carrier* yang tidak lebih 2%. Fluoroquinolone mempunyai kemampuan penetrasi yang baik ke jaringan dan dapat membunuh *S. typhi* intra seluler di dalam monosit atau makrofag, serta mencapai kadar dalam kandung empedu lebih tinggi apabila dibandingkan dengan antibiotik lain (Pratiwi *et al.*, 2018).

Tabel 1. Terapi pilihan untuk penatalaksanaan demam tifoid (Imara, 2020)

Agen antimikroba	Jalur administrasi	Anak-anak	Dewasa
Ceftriaxone	IM/IV	50 mg/kg per hari IV; selama 7-10 hari	1–2 g per hari IV; selama 7-10 hari
Ciprofloxacin, levofloxacin atau FQ lainnya †	Oral/IV	–	FQ diberikan dalam dosis penuh sesuai anjuran; selama 7-10 hari
Azitromisin	Oral	Digunakan dalam kasus yang rumit	500 mg dua kali sehari selama 5 hari
Cefixime-ofloksasin	Oral	–	200–200 mg; selama 7–14 hari

Selain terapi menggunakan antibiotik, penatalaksanaan demam tifoid juga dapat berupa tirah baring dan juga diet yang terjaga seperti yang terdapat pada

Tabel 2. Tirah baring yang dilakukan bertujuan untuk mencegah komplikasi dari demam tifoid. Selain itu, dalam perawatan pasien demam tifoid perlu sekali dijaga kebersihan pakaian, barang-barang yang digunakan, serta area tempat tidur. Kemudian, pemberian diet dapat dilakukan untuk menghindari komplikasi pendarahan saluran cerna atau perforasi usus yang dapat terjadi pada penderita demam tifoid. Makanan yang dikonsumsi oleh pasien demam tifoid haruslah cukup kalori, cairan, protein dan vitamin. Selanjutnya diet rendah serat juga dianjurkan pada penderita demam tifoid agar dapat membatasi volume feses. Pada fase awal, diet bubur saring dapat diberikan kemudian naik tekstur menjadi bubur kasar dan pada akhirnya baru diberikan nasi. Perubahan tekstur makanan tersebut disesuaikan dengan tingkat kesembuhan pasien (Rahmasari & Lestari, 2018).

Tabel 2. Terapi non farmakologis demam tifoid (Rahmasari & Lestari, 2018)

Non Farmakologis	Keterangan
Tirah baring	Dilakukan hingga minimal 7 hari bebas dari demam atau kurang lebih hingga 14 hari
Diet lunak rendah serat	Asupan serat maksimal 8 gram/hari, produk daging berserat kasar, lemak, susu, makanan yang terlalu manis, asam, berbumbu tajam dapat dihindari serta disajikan dalam porsi kecil.
Menjaga kebersihan	Sebelum menangani makanan, selama persiapan makan, dan setelah menggunakan toilet harus selalu mencuci tangan menggunakan sabun

2.4 Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa alami yang dihasilkan oleh jamur atau mikroorganisme lain dan dapat berupa senyawa sintetis yang dapat membunuh bakteri penyebab penyakit pada manusia. Meski antibiotik memiliki banyak manfaat, tetapi apabila penggunaannya tidak diperhatikan dengan seksama penggunaan antibiotik dapat menimbulkan resistensi sehingga efek yang diharapkan tidak dapat terjadi (Katzung *et al.*, 2007). Menurut Permenkes (2021) Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri.

Antibiotik bisa bersifat bakterisid yang berarti dapat membunuh bakteri atau bakteriostatik yaitu dapat menghambat berkembang biaknya bakteri. Antibiotik dapat dikelompokkan berdasarkan struktur kimia, mekanisme kerja, dan spektrum aktivitas antibakterinya. Spektrum antibiotik dibedakan atas aktivitas terhadap bakteri Gram-negatif, Gram-positif, anaerob dan aerob. Antibiotik dapat dikatakan berspektrum luas apabila aktivitasnya mencakup dua kelompok bakteri atau lebih.

Menurut WHO (2022), antibiotik dibagi menjadi 3 klasifikasi yaitu:

a) Access group

Adalah antibiotik dengan spektrum aktivitas yang sempit, umumnya memiliki efek samping yang lebih sedikit, potensi seleksi resistensi antimikroba yang lebih rendah, dan biaya yang lebih rendah. Obat ini direkomendasikan untuk pengobatan empiris pada sebagian besar infeksi umum dan harus tersedia secara luas.

b) Watch group

Adalah antibiotik dengan spektrum yang lebih luas, dengan biaya lebih tinggi dan direkomendasikan hanya sebagai pilihan pertama untuk pasien dengan gejala klinis yang lebih parah atau untuk infeksi yang pathogen penyebabnya cenderung resisten terhadap antibiotik *access group*. Umumnya, *watch group* memiliki potensi lebih tinggi dalam pemilihan resistensi antimikroba dan lebih umum digunakan pada pasien yang sakit di fasilitas rumah sakit.

c) Reserve group

Adalah antibiotik pilihan terakhir yang hanya boleh digunakan untuk mengobati infeksi parah yang disebabkan oleh patogen yang resisten terhadap berbagai obat.

2.5 Peran Bakau Dikesehatan

Bakau adalah tumbuhan pepohonan atau kumpulan tanaman yang hidup di antara laut dan daratan yang dipengaruhi oleh pasang surut. Habitat bakau umumnya berada di tempat pertemuan antara muara sungai dan air laut yang kemudian menjadi pelindung daratan dari gelombang laut yang besar

(Manuhuttu & Saimima, 2021). Bakau memiliki banyak sekali jenis dan sering dimanfaatkan sebagai tanaman obat karena didalamnya terkandung beberapa senyawa seperti alkaloid, steroid, flavonoid, terpenoid, saponin, dan fenolik (Renaldi *et al.*, 2018).

Terdapat beberapa jenis tanaman yang ada dalam kelompok di hutan bakau, seperti *Bruguiera gymnorrhiza*. Tanaman bakau ini merupakan salah satu tanaman alternatif yang berfungsi sebagai *edible coating* serta banyak mengandung senyawa bioaktif yang sangat tinggi seperti steroid, terpenoid, saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin (Aprizawati *et al.*, 2019).

2.6 *Bruguiera gymnorrhiza*

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisi	: <i>Spermatohyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub Kelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Famili	: <i>Rhizophoraceae</i>
Genus	: <i>Bruguiera</i>
Species	: <i>Bruguiera gymnorrhiza</i>

(Plantamor, 2012).



Gambar 2. Tumbuhan *Bruguiera gymnorrhiza*
(Rudiyanto A, 2016)

Bruguiera gymnorrhiza merupakan tanaman bakau yang dikenal di Indonesia sebagai lindur. Lindur merupakan salah satu jenis bakau yang sering disebut sebagai bakau yang memiliki daun besar. Lindur mempunyai beragam nama lokal, seperti tanjang merah, tanjang putih, tancang tumu, wako, tolongke, bako, mangi-mangi, dan kandeka. Berdasarkan Gambar 2, diameter pohon ini dapat tumbuh sekitar 1,7-2,0 cm dan panjang sekitar 20-30 cm, pohonnya dapat tumbuh hingga ketinggian 30 meter. Pohon *Bruguiera gymnorrhiza* mempunyai akar lutut dan akar papan yang menjulur ke samping dari bagian pangkalnya. Kulit kayunya memiliki lentisel dan bervariasi dari permukaan halus sampai kasar, serta warna yang berkisar antara abu-abu tua hingga cokelat. *Bruguiera gymnorrhiza* dapat ditemukan di berbagai wilayah tropis, termasuk Afrika Timur, Afrika Selatan, dan Madagaskar, serta daerah-daerah di Asia Tenggara dan Selatan, termasuk Indonesia dan negara-negara di wilayah Malaysia. Lindur juga tumbuh hingga ke timur laut Australia, Polinesia, Mikronesia, serta Kepulauan Ryukyu (Yuwono, 2016).

2.6.1 *Bruguiera gymnorrhiza* sebagai antibiotik

Pada studi yang telah dilakukan, ekstrak *Bruguiera gymnorrhiza* dapat bermanfaat untuk menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif maupun positif. *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* dan *Streptococcus mitis* adalah bakteri yang rentan terhadap ekstrak *Bruguiera gymnorrhiza*. Terlepas dari bagian apa yang dijadikan ekstrak, *Bruguiera gymnorrhiza* memiliki kemampuan sebagai antimikroba, terutama sebagai antibakteri (Acharya *et al.*, 2020).

Senyawa bioaktif adalah metabolit sekunder yang terdapat pada tumbuhan serta memiliki fungsi yang salah satunya adalah menghambat pertumbuhan bakteri ataupun membunuh sel bakteri. Tumbuhan *Bruguiera gymnorrhiza* berpotensi sebagai tumbuhan yang berguna dalam pengobatan karena memiliki kandungan senyawa bioaktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, fenol dan steroid. Pada kulit batangnya, terdapat kandungan komponen bioaktif flavonoid, tanin, fenol, saponin, dan terpenoid (Dia *et al.*, 2015). Kulit batang *Bruguiera gymnorrhiza* mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, glikosida, flavonoid, terpenoid, tanin, saponin dan terpenoid (Qelina *et al.*, 2021).

Alkaloid merupakan golongan yang termasuk senyawa basa dan memiliki kandungan nitrogen dan heterosiklik. Mekanisme alkaloid sebagai antibakteri adalah dengan cara menghalangi komponen penyusun peptidoglikan dan mengakibatkan lapisan dinding sel bakteri tidak akan terbentuk secara sempurna. Hal ini yang menyebabkan alkaloid berguna terutama pada bakteri Gram positif karena memiliki lapisan peptidoglikan yang tebal. Gugus basa yang terdapat pada alkaloid akan bereaksi bersama senyawa asam amino yang menyusun dinding sel bakteri sehingga susunan asam amino akan berubah. Hal tersebut akan menyebabkan terganggunya

keseimbangan genetik pada asam DNA sehingga mengakibatkan kerusakan pada DNA bakteri dan pada akhirnya sel-sel bakteri tidak dapat melakukan metabolisme kemudian sel menjadi lisis (Putri *et al.*, 2017).

Flavonoid adalah senyawa fenolik dan larut dalam air (mempunyai gugus -OH yang melekat pada cincin aromatik) dan ditemukan dalam yakuola sel tumbuhan (Brittanica, 2021). Mekanisme kerja flavonoid menjadi senyawa antibakteri yaitu flavonoid dapat mendenaturasi protein pada sel bakteri dan membuat membran sel rusak yang menyebabkan sel menjadi lisis. Flavonoid akan membentuk senyawa kompleks pada protein ekstraseluler bakteri yang menyebabkan terganggunya keutuhan membran sel bakteri tanpa dapat diperbaiki lagi (Rahmawati *et al.*, 2020).

Saponin adalah jenis glukosida yang dapat larut dalam air dan etanol, namun tidak dapat larut dalam eter. Sifat antibakteri saponin terkait dengan gangguan pada stabilitas membran sel bakteri, yang mengakibatkan lisis sel bakteri. Oleh karena itu, mekanisme kerja saponin dapat diklasifikasikan sebagai antibakteri karena mereka memengaruhi permeabilitas membran sel bakteri. Hal ini menyebabkan kerusakan pada membran sel dan membuat berbagai komponen penting dari dalam sel bakteri seperti asam nukleat, protein dan nukleotida keluar (Saptowo *et al.*, 2022).

Tanin adalah senyawa pokok yang memiliki struktur dasar berupa glukosa yang sekelilingnya terdapat lima gugus ester atau bahkan lebih, dengan inti molekulnya merupakan dimer asam galat yang merupakan asam heksahidroksidifenat yang terikat pada glukosa. Tanin sebagai senyawa yang bersifat antibakteri dengan cara menyebabkan lisis pada sel bakteri. Hal ini dapat terjadi karena tanin menargetkan dinding polipeptida dinding sel bakteri sehingga

pembentukan dinding sel tidak terjadi secara utuh dan menyebabkan sel bakteri akan mati. Selain itu, tanin juga memiliki kemampuan dalam pengaktifan enzim bakteri serta mengganggu jalannya protein pada lapisan sel bakteri (Saptowo, 2022).

Terpenoid adalah derivat dehidrogenasi dan oksigenasi dari senyawa terpen. Terpenoid secara struktur kimia merupakan penggabungan dari unit isoprene yang dapat berupa rantai terbuka ataupun siklik, serta dapat mengandung gugus hidroksil, ikatan rangkap, dan karbonil ataupun gugus fungsi lainnya (Leny, 2018). Mekanisme kerja terpenoid sebagai senyawa antibakteri adalah terpenoid dapat bereaksi dengan porin (protein transmembran) di membran luar dinding sel bakteri dan membentuk ikatan polimer kuat menyebabkan porin rusak. Porin merupakan pintu keluar masuknya senyawa dan apabila terdapat kerusakan pada pintu ini maka akan mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri membuat sel bakteri akan kekurangan nutrisi dan pada akhirnya pertumbuhan bakteri dapat terhambat atau mati (Fidyandini & Silviana, 2021).

Fenolik adalah senyawa bioaktif yang mempunyai gugus fungsi hidroksil. Gugus hidroksil ini berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri karena tanpa gugus ini, komponen senyawa fenolik dapat memiliki aktivitas antibakteri yang lebih tinggi. Mekanisme fenolik sebagai antibakteri adalah fenolik menghambat enzim oleh senyawa yang teroksidasi, yaitu reaksi dengan gugus sulfhidril atau adanya interaksi yang tidak spesifik terhadap protein. Kemudian, senyawa fenolik dapat menyebabkan denaturasi protein melalui proses adsorpsi yang melibatkan ikatan hydrogen (Nikmatul *et al.*, 2017).

Steroid dapat memberikan aktivitas antibakteri karena berhubungan dengan membran lipid yang sensitive terhadap komponen yang berada pada steroid dan menyebabkan kebocoran pada lisosom. Steroid

memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan membran fosfolipid sel bakteri yang bersifat permeabel terhadap senyawa lipofilik dan menyebabkan integritas membran menurun serta morfologi membran sel berubah dan pada akhirnya menyebabkan sel bakteri rapuh dan lisis (Rahmawati *et al.*, 2020).

2.7 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan komponen menggunakan suatu pelarut (Angriani, 2019). Ekstraksi terdiri dari beberapa cara, seperti maserasi, *microwave assisted extraction* (MAE) dan *ultrasonic assisted extraction* (UAE). Maserasi adalah metode ekstraksi yang umum dilakukan dan melalui tahapan berupa merendam bahan dalam pelarut dan menggunakan prinsip pencapaian kesetimbangan konsentrasi (Nababan *et al.*, 2018).

Dalam proses ekstraksi, terdapat beberapa istilah umum yang sering digunakan. Ini termasuk istilah “ekstraktan” yang merujuk pada pelarut yang digunakan dalam ekstraksi, “rafinat” yang mengacu pada senyawa atau bahan yang akan diekstraksi, dan “linarut” yang merupakan senyawa atau zat yang diinginkan yang larut dalam rafinat. Pilihan metode ekstraksi bergantung pada jenis senyawa yang akan diekstraksi serta sifat fisik dan kimianya. Pelarut yang digunakan juga tergantung pada polaritas senyawa yang akan diekstraksi, mulai dari yang bersifat nonpolar hingga polar (Hujjatusnaini *et al.*, 2021).

Maserasi adalah metode ekstraksi simplisia yang digunakan untuk bahan atau simplisia yang tidak dapat menahan panas. Proses ini melibatkan perendaman bahan tersebut dalam pelarut khusus selama periode tertentu pada suhu sekitar 20-30°C. Tujuannya adalah untuk mencegah penguapan berlebihan pelarut akibat perubahan suhu dan mencampurkan bahan dan pelarut dengan melakukan pengadukan selama 15 menit (Hujjatusnaini *et al.*, 2021).

Maserasi melibatkan pencelupan serbuk simplisia ke dalam cairan penyari, yang kemudian menembus membran sel untuk masuk ke rongga sel yang berisi

zat aktif. Zat aktif tersebut larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara dalam dan luar sel, sehingga larutan terpekat didorong keluar. Proses ini berulang hingga tercapai keseimbangan konsentrasi antara sel dan lingkungan eksternal. Ada dua cara ekstraksi yaitu kinetik, seperti maserasi dengan pengadukan, dan digesti, yang melibatkan suhu lebih tinggi, yaitu 40-60 derajat Celsius (Hujjatusnaini *et al.*, 2021).

2.8 Pelarut

Ekstrak merupakan substansi yang diperoleh melalui proses ekstraksi senyawa aktif dari tumbuhan atau hewan simplisia menggunakan pelarut yang sesuai. Terdapat beberapa persyaratan agar pelarut dapat digunakan dalam proses ekstraksi, termasuk kemampuan pelarut untuk dipisahkan dengan cepat setelah pengocokan. Saat pemilihan pelarut, faktor-faktor yang perlu diperhatikan meliputi ketersediaan, tingkat toksisitas, harga, ketidakmudahan terbakar, serta suhu dan tekanan kritis yang rendah (Hujjatusnaini *et al.*, 2021).

Terdapat beberapa macam pelarut yang lazim digunakan dalam proses ekstraksi, yaitu sebagai berikut:

1) Metanol

Metanol adalah senyawa yang mempunyai struktur molekul CH_3OH dan memiliki sifat polar karena memiliki gugus hidroksil (-OH) tetapi metanol dapat juga dikatakan memiliki sifat non-polar karena memiliki gugus metil (- CH_3). Meskipun demikian, metanol adalah senyawa yang bersifat polar. Pelarut metanol dapat mengekstrak saponin dengan baik (Ramdani *et al.*, 2017).

2) n-Heksana

Heksana adalah senyawa hidrokarbon alkana yang mempunyai rumus kimia C_6H_{14} . Isomer senyawa ini tidak reaktif dan dapat dimanfaatkan sebagai pelarut inert dalam reaksi organik karena heksana memiliki sifat sangat tidak polar (Yuniar *et al.*, 2019).

3) Etil asetat

Etil asetat adalah pelarut yang memiliki sifat semi polar sehingga dapat menarik senyawa yang bersifat polar ataupun yang bersifat nonpolar. Etil asetat umumnya tidak berbahaya dan tidak akan mengasimilasi atom air dari lingkungannya baik melalui retensi atau adsorpsi (Warni *et al.*, 2022).

4) Etanol

Etanol adalah pelarut organik protik dengan nilai indeks polaritas sebesar 5,2 (Hikmawanti *et al.*, 2020). Etanol sebagai pelarut polar dengan golongan alkohol yang mudah melarutkan suatu senyawa dengan cukup cepat karena memiliki sifat kepolaran yang tinggi (Hikmawanti *et al.*, 2020).

2.9 Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia merupakan tahapan yang dilakukan dengan tujuan mengidentifikasi senyawa bioaktif atau golongan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tanaman. Skrining fitokimia dapat dilakukan baik secara kualitatif, semi kuantitatif, maupun kuantitatif sesuai dengan tujuan yang diinginkan (Vifta *et al.*, 2018). Metode skrining fitokimia secara kualitatif dapat dilakukan melalui reaksi warna dengan menggunakan suatu pereaksi tertentu (Vifta *et al.*, 2018). Metode skrining fitokimia dilakukan dengan uji warna menggunakan pereaksi kimia. Hal yang penting dalam skrining ini adalah pemilihan pelarut serta metode ekstraksi serbuk simplisia dan sampel dalam bentuk basah, seperti pemeriksaan senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, tanin dan saponin (Saragih & Arsita, 2019).

a. Alkaloid

Alkaloid merupakan salah satu metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman, tidak terkecuali bakau. Alkaloid memiliki satu atau lebih atom nitrogen (cincin heterosiklik) dan merupakan senyawa yang bersifat basa. Golongan senyawa alkaloid dapat dengan mudah larut dalam alkohol tetapi tidak begitu larut dalam air (Julianto, 2019).

b. Flavonoid

Flavonoid merupakan gabungan senyawa fenolik yang paling banyak ditemukan pada alam karena flavonoid memiliki banyak tipe jenjang hidroksilasi, alkoksilasi, dan glikosida pada strukturnya. Flavonoid memiliki inti dasar yang tersusun oleh 15 atom karbon. Flavonoid terangkai dari struktur C₆- C₃ - C₆ yaitu 2 cincin aromatik serta disambungkan oleh tiga atom karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga (Parwata, 2016).

c. Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida kompleks yang dihasilkan terutama oleh tumbuhan, hewan laut tingkat rendah dan beberapa bakteri dan memiliki berat molekul tinggi (Novitasari & Dinda, 2016).

d. Tanin

Tanin merupakan senyawa polifenol yang memiliki gugus hidroksil yang kompleks dan mempunyai berat molekul tinggi sekitar 500 hingga 20.000 Da serta bentuk yang beragam. Sebagian besar tanin terdapat pada vakuola atau dinding permukaan tanaman, seperti pada tunas, daun, jaringan akar, benih dan batang. (Hersila *et al.*, 2023).

e. Steroid

Steroid merupakan senyawa yang mempunyai triterpenasiklik sebagai struktur dasar. Steroid memiliki ciri umum yaitu memiliki sistem empat cincin yang tergabung. Senyawa metabolit sekunder steroid merupakan senyawa yang paling banyak dikonsumsi manusia dan mempunyai sifat antioksidan, serta secara relevan dapat menurunkan resiko penyakit tidak menular (Ludin & Sakung, 2022).

f. Terpenoid

Terpenoid adalah senyawa hidrokarbon yang mengandung oksigen dan dibangun melalui modifikasi biokimia. Terpenoid dapat dibagi menjadi alkohol, aldehida, ester, eter, epoksida, keton, dan fenol.

Senyawa ini dapat berperan sebagai antikanker, antimikroba, antiinflamasi dan antioksidan (Masyita *et al.*, 2022).

g. Fenolik

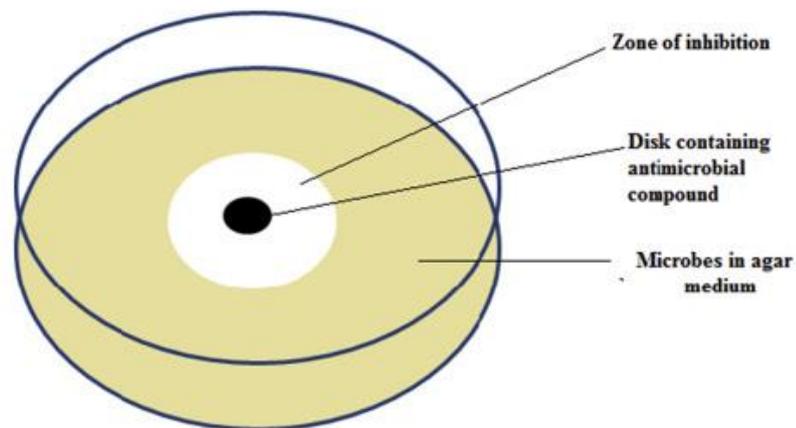
Fenolik adalah senyawa metabolit sekunder yang memiliki ciri adanya cincin aromatic yang mengandung gugus hidroksil. Gugus-gugus OH pada struktur senyawa fenolik memberikan atom H sebagai donor radikal bebas sehingga umumnya menjadi senyawa fenolik sebagai senyawa yang berperan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antidiabetik, dan antimikroba (Mahardani & Yuanita, 2021).

2.10 Uji Antimikroba

Terdapat dua metode untuk menguji daya antibakteri, diantaranya adalah dilusi dan difusi. Metode difusi dan metode dilusi ini dapat terbagi menjadi beberapa metode, yaitu sebagai berikut:

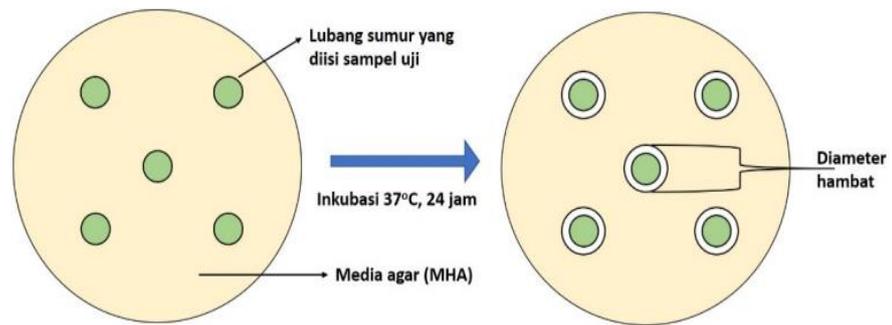
1. Metode Difusi

a. Metode *disc diffusion* atau metode *Kirby Baure*. Tahap pertama adalah cawan petri yang sudah berisi agar diinokulasi menggunakan inokulum standar dari mikroorganisme yang akan diujikan. Kemudian kertas cakram yang memiliki diameter 6 mm dan telah diberikan larutan uji antimikroba dengan konsentrasi yang diinginkan diletakkan pada permukaan agar. Selanjutnya cawan petri diinkubasi dalam kondisi yang sesuai dengan mikroorganisme yang digunakan. Pada umumnya, zat antimikroba akan berdifusi masuk ke dalam agar dan pada akhirnya zat aktif pada antimikroba akan menghambat pertumbuhan mikroorganisme uji kemudian dapat diukur diameter zona pertumbuhan penghambatan mikroorganisme seperti yang dapat terlihat pada Gambar 3 (Balouiri *et al.*, 2016).



Gambar 3. Metode *Disc Diffusion* (Prusty, 2022)

- b. Metode *E-Test*** memadukan prinsip metode difusi dengan metode pengenceran untuk menentukan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Dalam prosedurnya, strip yang telah diresapi oleh gradien konsentrasi zat antimikroba yang meningkat dari satu ujung ke ujung lainnya akan diendapkan pada permukaan agar yang sebelumnya telah diinokulasikan dengan mikroorganisme yang akan diuji (Balouiri *et al.*, 2016).
- c. Metode Sumuran / *Well Diffusion***, seperti halnya dengan prosedur dalam metode *disc diffusion*, pada metode sumuran permukaan agar diinokulasi dengan mendistribusikan sejumlah volume inokulum mikroba ke seluruh permukaan agar. Kemudian, sumur atau lubang dengan diameter 6 hingga 8 mm dibuat secara aseptik menggunakan ujung pipet steril, dan sejumlah (20–100 μL) zat antimikroba atau larutan ekstrak pada konsentrasi yang diinginkan dimasukkan ke dalam sumur seperti yang dapat terlihat pada Gambar 4. Kemudian, agar-agar dalam cawan petri diinkubasi dalam kondisi menyesuaikan tergantung pada mikroorganisme uji. Zat antimikroba yang diujikan akan berdifusi dalam media agar kemudian akan menghambat pertumbuhan strain mikroba yang diuji (Balouiri *et al.*, 2016).

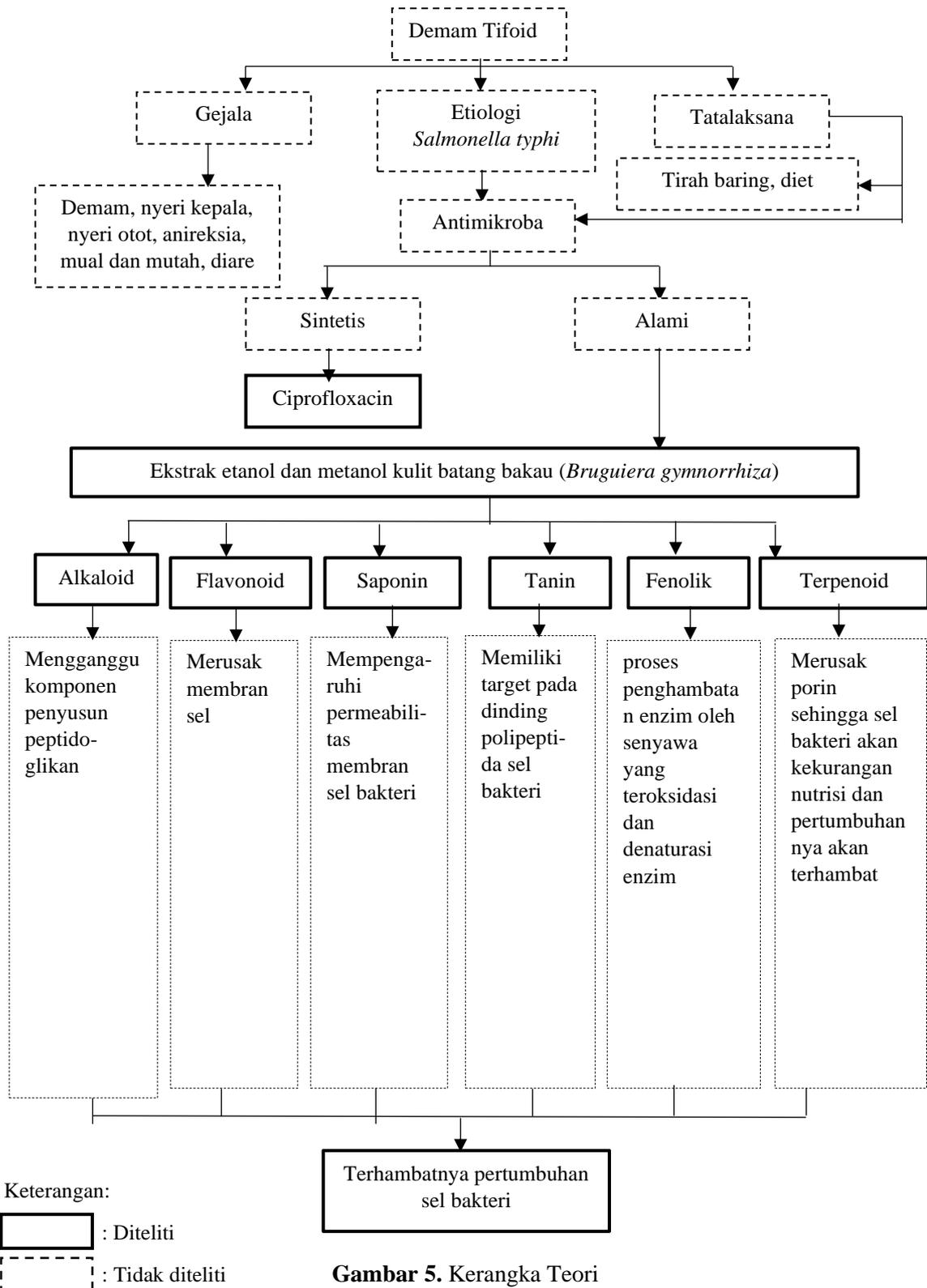


Gambar 4. Metode Sumuran/*Well Diffusion* (Fathoni *et al.*, 2019)

2. Metode Dilusi dibedakan mejadi dua, yaitu:

- a. Metode Dilusi cair/ *broth dilution test*, metode ini dikerjakan dengan cara membuat seri pengenceran agen antimikroba terhadap medium cair yang kemudian ditambahkan dengan mikroba uji (Fitriana *et al.*, 2019).
- b. Metode dilusi padat/ *solid dilution test*, metode ini dikerjakan dengan cara mikroba uji diinokulasikan pada media agar yang telah mengandung agen antimikroba (Fitriana *et al.*, 2019).

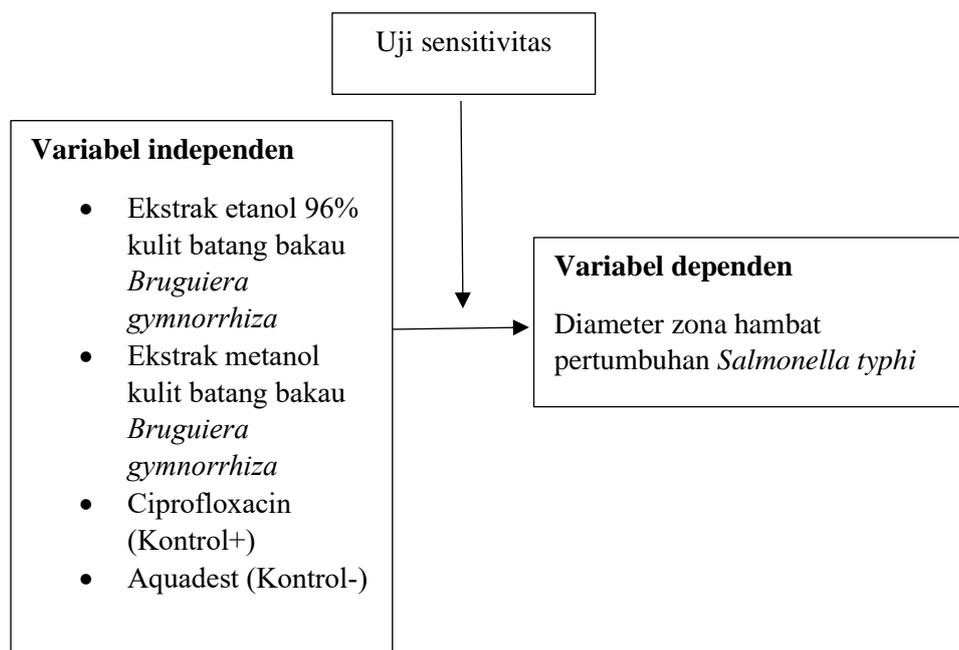
2.11 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

Berdasarkan Gambar 5 diatas, kerangka teori penelitian ini adalah demam tifoid yang memiliki gejala demam, sakit kepala, anoreksia, mual, muntah, dan diare. Etiologi dari demam tifoid adalah adanya infeksi dari bakteri *Salmonella typhi*. Tatalaksana yang dapat diberikan adalah tirah baring, diet, dan juga penggunaan antibiotik. Antibiotik yang dapat digunakan adalah antibiotik sintesis ataupun alami. Contoh dari antibiotik sintesis adalah ciprofloxacin yang dijadikan kontrol positif dalam penelitian ini. Selanjutnya untuk penggunaan antibiotik alami salah satunya adalah penggunaan ekstrak etanol dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) yang mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan terpenoid. Masing-masing dari senyawa metabolit sekunder tersebut memiliki mekanismenya dalam menghambat pertumbuhan bakteri sehingga dapat dikatakan sebagai antibiotik alami.

2.12 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

Berdasarkan Gambar 6 diatas, terdapat 2 kelompok yang termasuk variabel independen yaitu ekstrak etanol dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) ditambah dengan ciprofloxacin dan aquades sebagai kelompok

kontrol. Selanjutnya variabel dependen dalam penelitian ini adalah diameter zona hambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

2.13 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

H0: Tidak terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorhiza*) terhadap zona hambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

H1: Terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorhiza*) terhadap zona hambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

H0: Tidak terdapat pengaruh ekstrak metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorhiza*) terhadap zona hambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

H1: Terdapat pengaruh ekstrak metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorhiza*) terhadap zona hambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain pre eksperimental laboratorik. Penelitian memiliki tujuan menguji efek antimikrobal dari ekstrak etanol 96% dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* dan dibandingkan dengan kelompok kontrol berupa ciprofloxacin sebagai kontrol positif dan aquadest sebagai kontrol negatif.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini sudah dilaksanakan di:

1. Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung untuk melakukan determinasi jenis tanaman bakau *Bruguiera gymnorrhiza*.
2. Laboratorium Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung untuk melakukan pembuatan ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dan uji fitokimia
3. Laboratorium Biokimia, Biologi Molekuler dan Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk melakukan pengenceran ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* menjadi konsentrasi yang diinginkan.
4. Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung untuk melakukan uji aktivitas antibakteri ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza*.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2023-Januari 2024.

3.3 Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) yang diambil dari KPU Gunung Balak di Kabupaten Lampung Timur yang dikeringkan secara angin-anginan selama 7 hari dengan berbagai konsentrasi yaitu 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5% dan 25% serta kontrol positif berupa antibiotik ciprofloxacin dan kontrol negatif berupa aquades sebagai pembanding. Lalu menentukan banyak pengulangan perlakuan digunakan rumus Federer (Yuniasari, 2019):

$$(n-1)(k-1) \geq 15$$

$$(n-1)(7-1) \geq 15$$

$$(n-1)(6) \geq 15$$

$$6n-6 \geq 15$$

$$N \geq 3,5$$

Ket:

N = banyak pengulangan

K = jumlah kelompok

Dari rumus tersebut dihasilkan pengulangan dapat dilakukan sebanyak 3,5 kali dan dibulatkan menjadi 4 kali. Interpretasi dari hasil perhitungan menyatakan bahwa pada masing-masing konsentrasi etanol 96% dan metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) konsentrasi 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5%; 25%; kontrol positif; dan kontrol negatif akan dilakukan sebanyak 4 kali percobaan dengan jumlah kelompok perlakuan sejumlah 12 kelompok. Kelompok perlakuan tersebut dapat dilihat pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok	Perlakuan
1	Kelompok Kontrol 1 (K1)	Kelompok yang diberi antibiotik ciprofloxacin
2	Kelompok Kontrol 2 (K2)	Kelompok yang diberi aquades
3	Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Kelompok yang diberi ekstrak kulit batang bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>) dengan konsentrasi 1,56%
4	Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Kelompok yang diberi ekstrak kulit batang bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>) dengan konsentrasi 3,12%
5	Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Kelompok yang diberi ekstrak kulit batang bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>) dengan konsentrasi 6,25%
6	Kelompok Perlakuan 4 (P4)	Kelompok yang diberi ekstrak kulit batang bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>) dengan konsentrasi 12,5%
7	Kelompok Perlakuan 5 (P5)	Kelompok yang diberi ekstrak kulit batang bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>) dengan konsentrasi 25%

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1 Alat Penelitian

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah masker, *handscoon*, neraca analitik, belender, ayakan, toples/wadah tertutup, kertas saring, *rotary evaporator*, corong pisah, *water bath*, gelas kimia, bejana tertutup, gelas ukur, batang pengaduk, autoklaf, tabung reaksi, rak tabung reaksi, *vortex*, mikroskop, *object glass*, erlenmeyer, alumunium foil, *hot plate*, inkubator, batang penjepit, cawan petri, pipet steril, *hockey stick*, bunsen, jarum ose, pipet tetes, mikropipet, pinset, jangka sorong, kertas label/*yellow tip*, dan spidol.

3.4.2 Bahan Penelitian

Adapun bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dan bakteri yang digunakan adalah *Salmonella typhi*. Medium yang digunakan adalah *Mueller Hinton Agar*

(MHA). Bahan kontrol penelitian berupa aquadest dan antibiotik ciprofloxacin.

3.5 Identifikasi Variabel

a. Variabel Idependen (Bebas)

Pada penelitian ini variabel independen adalah ekstrak etanol 96% dan metanol kulit batang tanaman bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) dengan berbagai konsentrasi yaitu 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5% dan 25%, ciprofloxacin dan aquadest.

b. Variabel dependen (Terikat)

Variabel dependen pada penelitian ini adalah diameter zona hambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*.

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4 sebagai berikut:

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Hasil	Skala
Ekstrak Etanol 96% kulit batang tanaman bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>)	Ekstrak etanol 96% kulit batang (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>) yang telah diolah dengan metode maserasi dengan konsentrasi yang telah ditentukan	N1 x V1 = N2 x V2	Ekstrak etanol 96% kulit batang bakau dengan konsentrasi 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5% dan 25%	Ordinal
Ekstrak metanol kulit batang bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>)	Ekstrak metanol kulit batang bakau (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>) yang telah diolah dengan metode maserasi dengan konsentrasi yang telah ditentukan	N1 x V1 = N2 x V2	Ekstrak metanol kulit batang bakau dengan konsentrasi 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5% dan 25%	Ordinal
Diameter zona hambat pertumbuhan <i>Salmonella typhi</i>	Pertumbuhan bakteri. (variabel dependen)	Metode sumuran	Zona hambat (mm)	Numerik
Ciprofloxacin	Kontrol positif	Dosis dewasa ciprofloxacin sekali minum	Ciprofloxacin 500 mg yang dilarutkan dengan aquades	Nominal
Aquades	Kontrol negatif		Aquades	Nominal

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Determinasi Tanaman

Determinasi dilakukan bertempat di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Determinasi tanaman ini dilakukan untuk memastikan bahwa kebenaran bahan yang digunakan dalam penelitian adalah kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza*.

3.7.2 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang *Bruguiera gymnorrhiza*

Ekstrak kulit batang bakau dibuat dengan mengambil kulit batang bakau dari kawasan Lampung Timur. Kulit batang bakau diambil sebanyak ± 10 kg berat basah kemudian dikeringkan selama 7 hari dengan cara diangin-anginkan dan ditutup dengan kain hitam. Setelah itu dipotong kecil-kecil dan di blender untuk dihaluskan dan disaring menggunakan saringan mesh hingga didapatkan tepung kulit batang bakau (simplesia) berupa butiran halus dan seragam.

Selama enam jam pertama, 1 kg serbuk dari kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) direndam dengan 3 liter pelarut yaitu digunakan etanol 96% dan metanol lalu sesekali diaduk pada saat proses perendaman selama 3 x 24 jam. Setelah perendaman, dilakukan penyaringan antara pelarut menggunakan kertas saring. Filtrat yang dihasilkan ditampung menjadi satu lalu diuapkan dengan rotavapor hingga diperoleh ekstrak 100% (Mustofa *et al.*, 2018). Kemudian dilakukan pengenceran agar didapat konsentrasi yang diinginkan menggunakan aquades. Pengenceran dilakukan dengan sterilisasi alat terlebih dahulu menggunakan oven dan autoklaf, kemudian tahap selanjutnya dimasukan ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) kedalam sample cup 2ml menggunakan mikro pipet dan diencerkan menggunakan aquadest yang diambil dengan mikro pipet pula. Banyaknya ekstrak 100% kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) yang diambil menggunakan rumus pengenceran berikut:

$$N_1 \times V_1 = N_2 \times V_2$$

Keterangan:

N_1 = Konsentrasi awal

N_2 = Konsentrasi akhir

V_1 = Volume awal

V_2 = Volume akhir

3.7.3 Uji Fitokimia

- a. Uji Alkaloid
Sebanyak 2 mL HCL ditambahkan kedalam 1 mL sampel kemudian diberikan tetes reagen dragendorff sebanyak 3 tetes. Positif alkaloid ketika terbentuk warna jingga atau merah pada presipitat.
- b. Uji Flavonoid
Sebanyak 0,05 mg serbuk Mg dan 1 mL HCL pekat dimasukkan ke dalam 1 mL sampel yang telah ditempatkan ke dalam tabung reaksi kemudian dikocok dengan kuat. Positif flavonoid ketika terbentuk warna merah, kuning atau jingga.
- c. Uji Saponin
Sebanyak 1 mL aquadest ditambahkan ke dalam 1 mL sampel yang telah dimasukan ke dalam tabung reaksi kemudian dikocok dengan kuat. Positif saponin apabila terbentuk busa yang stabil setinggi 1-10 cm selama tidak kurang dari 10 menit dan dengan penambahan 1 tetes HCL 2 N buih tidak hilang.
- d. Uji Tanin
Sebanyak 2 tetes larutan FeCl_3 1% ditambahkan ke dalam 1 mL sampel yang telah dimasukan ke dalam tabung reaksi. Positif tanin ketika terbentuk warna hitam kebiruan atau hijau.
- e. Uji Steroid
Sebanyak 2 mL asetat anhidrat ditambahkan ke dalam 1 mL sampel yang telah dimasukan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan 2 mL asam sulfat pekat (H_2SO_4). Positif steroid ketika terbentuk perubahan warna dari violet menjadi biru atau hijau.
- f. Uji Terpenoid
Sebanyak 0,5 mL etanol, 0,5 mL asam asetat anhidrat, dan 2 mL asam sulfat pekat ditambahkan kedalam 1 mL sampel yang telah dimasukan ke dalam tabung reaksi. Uji terpenoid positif akan menunjukkan warna merah atau ungu dan hijau atau biru.

g. Uji Fenolik

Larutan $FeCl_3$ 1% sebanyak 7 tetes dicampurkan kedalam 1 mL sampel yang telah dimasukan ke dalam tabung reaksi. Uji fenolik positif akan menunjukkan warna hitam kebiruan hingga hitam pekat.

3.7.4 Inokulasi Bakteri pada Media Agar Miring

Inokulasi dilakukan dengan cara jarum ose yang di sterilkan terlebih dulu menggunakan bunsen kemudian jarum ose ditempel pada isolate murni lalu digoreskan secara zig-zag pada media agar miring dan selanjutnya tabung reaksi ditutup menggunakan plastik wrap. Penutupan dengan plastik wrap ini bertujuan untuk meminimalisir terjadinya kontaminasi. Tahap selanjutnya adalah agar miring diinkubasi selama 24 jam. Tujuan digunakan media agar miring adalah untuk memudahkan penggoresan isolat koloni. Media dimiringkan dengan tujuan untuk membuat permukaan pada media yang ditumbuhi oleh koloni menjadi lebih luas. Selain itu, hal ini juga dapat mempermudah peneliti untuk melihat hasil dari penanaman bakteri tersebut (Prihanto *et al.*, 2018).

3.7.5 Pembuatan Standar Kekeruhan Larutan

Penggunaan larutan standar McFarland memiliki tujuan sebagai pembanding banyaknya jumlah koloni bakteri pada medium cair yang digunakan untuk pengujian daya anti bakteri dengan *range* kepadatan koloni tertentu. Hal ini diperlukan untuk mengontrol jumlah bakteri pada masing-masing cawan petri. Kekeruhan dari larutan standar 0,5 McFarland sama atau dapat dikatakan sebanding dengan jumlah koloni sel bakteri sekitar $1,5 \times 10^8$ CFU/ml. Larutan standar 0,5 McFarland dibuat menggunakan $BaCl_2$ 1 % sebanyak 5 ml yang dihomogenkan dengan asam sulfat 1% sebanyak 99,5 ml. Larutan 0,5 McFarland dapat diperiksa menggunakan Uv-Vis serta memiliki absorbansi 0,08-0,1 pada saat panjang gelombang 625 nm. Kekeruhan larutan standar 0,5

Mc Farland dapat diukur menggunakan turbidimeter dan kekeruhan yang dihasilkan sebesar 73 ± 1 NTU (Sarosa *et al.*, 2018).

3.7.6 Pembuatan Suspensi Bakteri

Pembuatan suspensi dikerjakan dengan cara memasukkan NaCl 0,9% dalam tabung sampai sesuai standar kekeruhan McFarland 0,5 dan dilihat berdampingan dengan latar belakang putih dengan garis hitam kontras yang dilakukan 2 pengamat di ruangan yang terang. Apabila kurang keruh tambahkan koloni bakteri dan bila terlalu keruh tambahkan NaCl 0,9% sampai kekeruhan sama pada dua pengamat (Rizki *et al.*, 2022).

3.7.7 Pembuatan Media Uji

Suspensi bakteri uji diinokulasikan pada media MHA sebanyak 0,1 mL, kemudian diratakan dengan cara di goyangkan perlahan dan diamkan hingga kering. Setelah kering, lubang sumuran dibuat dengan menggunakan bagian ujung pipet steril dan diangkat menggunakan ose steril. Sumuran yang telah ada kemudian diisi dengan kontrol positif (Ciprofloxacin), kontrol negatif (Aquadest) dan sampel uji (ekstrak etanol dan metanol kulit batang *Bruguiera gymnorrhiza*) sesuai dengan konsentrasinya yaitu 1,56%; 3,12%; 6,25%; 12,5% dan 25% menggunakan pinset steril. Semua tahapan ini dilakukan di ruang steril untuk menghindari adanya kontaminasi. Selanjutnya semua media diinkubasi ke dalam *incubator*. Inkubasi dilakukan pada suhu 37°C selama 24 jam (Ginarana *et al.*, 2020).

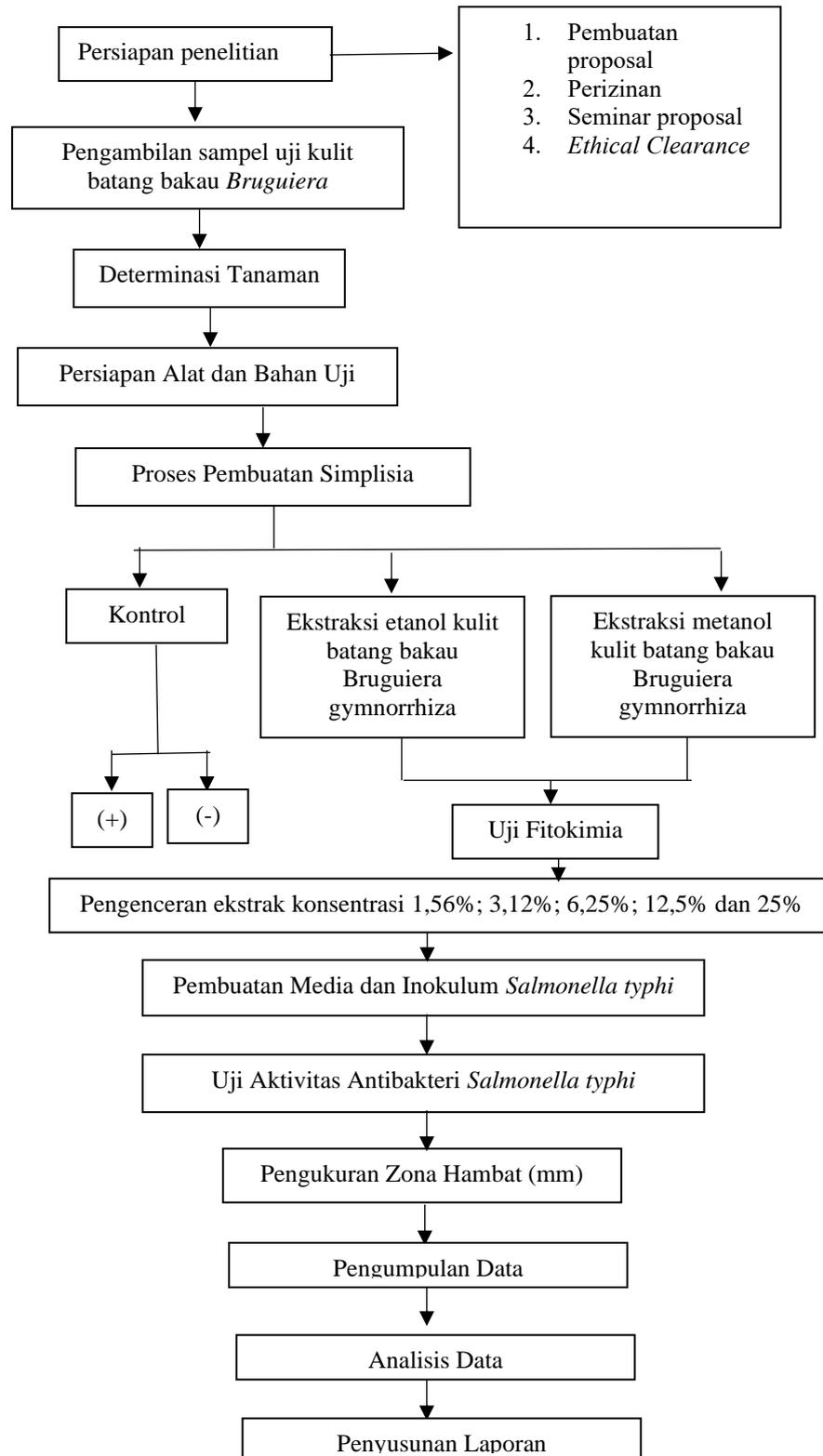
3.7.8 Pengamatan dan Pengukuran Zona Hambat

Setelah proses inkubasi selesai, daerah penghambatan senyawa antimikroba dari ekstrak etanol 96% dan metanol kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* diidentifikasi melalui pengukuran diameter zona hambat, yang ditandai oleh area bening disekitar sumur uji. Untuk mengukur diameter zona hambat yaitu dengan cara diameter zona hambat yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong, lalu angka tersebut dikurangi dengan 6 mm diameter sumur uji. Kekuatan daya hambat dikelompokkan oleh Davis and Stout menjadi diameter zona bening 10–20 mm dikatakan memiliki daya hambat kuat, diameter zona bening 5–10 mm memiliki daya hambat sedang dan diameter zona bening <5 mm memiliki daya hambat lemah yang dapat dilihat pada Tabel 5 berikut (Rini & Nugraheni, 2018).

Tabel 5. Kategori Zona Hambat (Rini & Nugraheni, 2018)

Diameter (mm)	Kategori Zona Hambat
< 5	Lemah
5-10	Sedang
10-20	Kuat
≥ 20	Sangat Kuat

3.8 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

3.9 Analisis Data

3.9.1 Analisis Data

Data yang sudah dilakukan proses pengolahan selanjutnya akan dilakukan teknik analisa data. Pada analisis data, tahap pertama yang dilakukan adalah menggabungkan data kemudian membuat tabulasi berdasarkan subvariabel yang diteliti, selanjutnya menilai distribusi data dengan menggunakan uji normalitas. Analisis statistika menggunakan software yang akan mengolah data menjadi 2 macam analisa data, yaitu analisa univariat dan bivariat.

A. Analisa Univariat

Analisa univariat dalam penelitian ini dilakukan untuk menilai mean, median, standar deviasi, rentang interkuartil serta nilai minimum dan maksimum.

B. Analisa Bivariat

Analisa ini dilakukan dengan uji normalitas dan uji hipotesis. Uji normalitas data menggunakan uji shapiro-wilk karena besar sampel kurang dari lima puluh. Jika $p \text{ value} < 0,05$ maka distribusi tidak normal, jika $p \text{ value} \geq 0,005$ maka distribusi memenuhi asumsi normalitas. Uji statistik yang digunakan adalah uji one-way ANNOVA dengan uji Pos Hoc LSD dan uji alternatif yang digunakan adalah uji Kruskal-wallis dengan uji Pos Hoc Mann-whitney. Hipotesis dinilai bermakna jika $p \text{ value} < 0,05$.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah dengan membawa surat izin etika penelitian yang telah dikeluarkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 235/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak etanol 96% kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan *Salmonella typhi*. Daya hambat pertumbuhan *Salmonella typhi* sudah dapat ditemukan pada konsentrasi 1,56% dengan rata-rata diameter sebesar 0,30 mm dan yang paling tinggi pada konsentrasi 25% dengan rata-rata 3,70 mm.
2. Pemberian ekstrak metanol kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan *Salmonella typhi*. Daya hambat pertumbuhan *Salmonella typhi* sudah dapat ditemukan pada konsentrasi 1,56% dengan rata-rata diameter sebesar 0,20 mm dan yang paling tinggi pada konsentrasi 25% dengan rata-rata 5,32 mm.
3. Pada konsentrasi tertinggi yaitu 25%, ekstrak metanol memiliki rata-rata diameter zona hambat lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak etanol.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, penulis menyarankan:

1. Peneliti selanjutnya menggunakan nephelometer saat mengontrol kekeruhan suspensi bakteri.
2. Peneliti selanjutnya melakukan uji menggunakan *Liquid Chromatography Mass Spectrometry* untuk mendeskripsikan senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri.
3. Peneliti selanjutnya melakukan pengukuran ketebalan pada media *Mueller Hinton Agar* (MHA).

DAFTAR PUSTAKA

- Acharya S, Patra DK, Pradhan C, Mohapatra PK. 2020. Sifat Antibakteri, Antijamur, dan Antioksidatif dari Berbagai Ekstrak *Bruguiera gymnorrhiza* L. (Mangrove). *Jurnal Kedokteran Integratif Eropa* jilid 36.
- Angriani L. 2019. Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) sebagai Pewarna Alami Lokal pada Berbagai Industri Pangan. *Canrea Journal*. 2(1): 32-37.
- Annisa F, Rahmadani A. 2022. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Demam Tifoid Pada Anak di Beberapa Lokasi di Wilayah Indonesia Periode Tahun 2013 Sampai Dengan Tahun 2020. *Jurnal Ilmiah Ecosystem*. 22(2): 372-382.
- Aprizawati S, Harahap I, Elsie. 2019. Isolasi Cendawan Endofit Asal Tumbuhan Mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) dan Potensinya Sebagai Antimikroba. *FMIPAKes UMRI*. Vol 1: 76-77.
- Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. 2016. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, 6(2), 71–79.
- Britannica. 2021. Flavonoid. [Diakses pada 14 September 2023]. Tersedia dari: <https://www.britannica.com/science/flavonoid>
- Brusch JL. 2019. *Typhoid Fever*. Medscape [online journal] [dilihat 5 September 2023]. Tersedia pada: <https://emedicine.medscape.com/article/231135-overview>
- Budi A, Sembiring NL. 2022. Pola Resistensi Bakteri *Salmonella typhi* Terhadap Antibiotik Ceftriaxone dan Ciprofloxacin. *Gorontalo Journal Health & Science Community*. 6(1): 60-65.
- Dia SPS, Nurjanah, Jacoeb AM. 2015. Komposisi Kimia dan Aktivitas Antioksidan Akar, Kulit Batang dan Daun Lindur. *Jurnal IPB*. 18(2): 211-213.
- Dyson ZA, Klemm EJ, Palmer S, Dougan G. 2019. Antibiotik Resistance and Typhoid. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(Suppl 2), S165–S170.
- Fathoni DS, Fadhilah I, Kaavessina M. 2019. Efektivitas Ekstrak Daun Sirih Sebagai Bahan Aktif Antibakteri Dalam Gel *Hand Sanitizer* Non-Alkohol. *Equilibrium*. 3(1): 11.

- Fidyandini HP, Silviana L. 2021. Uji In Vitro Aktivitas Antibakteri Ekstrak Cangkang Biji Karet dan Biji Karet Terhadap *Aeromonas hydrophila*. *Journal of Aquatropica Asia*. 6(1):8-11.
- Fitriana YAN, Fatimah VAN, Fitri AS. 2019. Aktivitas Antibakteri Daun Sirih: Uji Ekstrak KHM (Kadar Hambat Minimum) dan KBM (Kadar Bakterisidal Minimum). *SAINTEKS*. 16(2): 106.
- Ginarana A, Warganegara E, Oktafany. 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Formulasi Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Majority Journal*. 9(2): 21-23.
- Hancuh M, Walldorf J, Minta AA., Tevi-Benissan C, Christian KA, Nedelec Y, Heitzinger K, Mikoleit M, Tiffany A, Bentsi-Enchill AD, Breakwell L. 2023. Typhoid Fever Surveillance, Incidence Estimates, and Progress Toward Typhoid Conjugate Vaccine Introduction - Worldwide, 2018-2022. *MMWR*. Morbidity and mortality weekly report, 72(7), 171-176.
- Haruna A, Yahaya SM. 2021. *Recent advances in the chemistry of bioactive compounds from plants and soil microbes: A review*. *Chemistry Africa*, 4(2), 231-248.
- Hersila N, Chatri M, Vauzia, Irdawati, 2023. Senyawa Metabolit Sekunder (Tanin) Pada Tanaman Sebagai Antifungi. *Jurnal Embrio*. 15(1): 17-18.
- Hikmawanti NPE, Fatmawati S, Asri AW. 2020. *The Effect of Ethanol Concentrations as The Extraction Solvent on Antioxidant Activity of Katuk (Sauropus androgynus (L.) Merr.) Leaves Extracts*. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.
- Holt et al. 1994. *Determinative Bacteriology*. Ed ke-9. NSA: Lippincot William & Wilkins.
- Hujjatusnaini N, Indah B, Afritri E, Widyastuti R, Ardiansyah. 2021. Buku Referensi Ekstraksi. Institut Agama Islam Negeri Palangkaraya.
- Imara F. 2020. *Salmonella typhi* Bakteri Penyebab Demam Tifoid. Prosiding Seminar Nasional Biologi 6(1):1-5.
- Istiqomah. 2016. Pengaruh Pelarut yang Berbeda dan Variasi Dosis Terhadap Aktivitas Antikanker Ekstrak Daun Lindur (*Bruguiera gymnorrhiza*) Pada Viabilitas Sel Hela [Skripsi]. Malang: Universitas Brawijaya.
- Jajere SM. 2019. A review of *Salmonella enterica* with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. *Veterinary world*, 12(4), 504-521.
- Julianto TS. 2019. *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kasim VNA. 2020. Peran Imunitas Pada Infeksi *Salmonella typhi*. Gorontalo. Athra Samudra.

- Katzung BG. 2007. *Basic & Clinical Pharmacology Tenth Edition*. United States: Lange Medical Publications.
- Kemenkes RI. 2018. Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan. 2021. Peta Mangrove Nasional Tahun 2021: Baseline Pengelolaan Rehabilitasi Mangrove Nasional. [Dilihat 16 Agustus 2023]. Tersedia dari: <http://ppid.menlhk.go.id/berita/siaran-pers/6225/peta-mangrove-nasional-tahun-2021-baseline-pengelolaan-rehabilitasi-mangrove-nasional>
- Kuehn R, Stoesser N, Eyre D, Darton TC, Basnyat B, Parry CM. 2022. *Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD010452.
- Kurniawaty E, Megaputri S, Mustofa S, Rahmanisa S, Audah KA, Andriani S. 2022. *Ethanol extract of Bruguiera gymnorrhiza mangrove leaves and propolis activity on macroscopic healing of cuts in vivo*. *Acta Biochimica Indonesiana*. 5(1): 1-3.
- Leny H. 2018. Kimia Organik Bahan Alam. Bogor. Pascasarjana-UNPAK.
- Ludin D, Sakung J. 2022. Analisis Kadar Steroid pada Buah, Tepung, dan Biskuit Labu Siam (*Sechium edule*). *Media Eksakta*. 18(2): 155-157.
- Maghfirah, L. 2016. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Batang *Bruguiera gymnorrhiza* Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* [Skripsi]. Malang: Universitas Brawijaya.
- Mahardani OT, Yuanita L. 2021. Efek Metode Pengolahan dan Penyimpanan Terhadap Kadar Senyawa Fenolik dan Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Kimia*. 10(1): 65-68.
- Manuhuttu D, Saimima NA. 2021. Potensi Ekstrak Daun Mangrove (*Sonneratia alba*) Sebagai Antibakteri Terhadap *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, Dan *Escherichia coli*. *Jurnal Biopendix*. 7(2): 71-79.
- Marchello CS, Hong CY, Crump JA. 2019. *Global Typhoid Fever Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(Suppl 2), S105–S116.
- Mariana E, Chayono E, Rahayu EF, Nurcahyo B. 2018. Validasi Metode Penetapan Kuantitatif Metanol dalam Urin Menggunakan *Gas Chromatography-Flame Ionization Detector*. *Indonesia Journal of Chemical Science*. 7(3): 277-279.
- Martha A. 2019. Epidemiologi, Manifestasi Klinis, dan Penatalaksanaan Demam
- Masyita, A, Mustika SR, Dwi AA, Yasir B, Rahma RN, Emran TB, Nainu F, SimalGandara J. 2022. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food chemistry: X*, 13, 100217.

- Murzalina C. 2019. Pemeriksaan Laboratorium untuk Penunjang Diagnostik Demam Tifoid. *Jurnal Kesehatan Ceadum*. 1(3): 63-64.
- Musthofa, A. 2021. Literature Review Hubungan Pengetahuan Orang Tua tentang Demam Tifoid dengan Kejadian Demam Tifoid pada Anak. *Junrla Sehat Masada*. 12(2): 9.
- Mustofa FL, Rafie R, Salsabilla G. 2020. Karakteristik Pasien Demam Tifoid pada Anak dan Remaja. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 12(2): 625-633.
- Mustofa S, Bahagia W, Kurniawaty E, Rahmanisa S, Audah KA. 2018. *The effect of Mangrove (Rhizophora Apiculata) bark extract ethanol on histopathology pancreas of male white rats Sprague Dawley strain exposed to cigarette smoke*. *Acta Biochim Indones*. 1(1):7-13.
- Nababan J, Sahrial, Sari FP. 2018. Pengaruh Suhu Pemanasan Terhadap Rendemen dan Mutu Minyak Biji Kemiri (*Aleurites moluccana*) dengan Metode Mserasi menggunakan Pelarut Heksana. *Seminar Nasional Fakultas Pertanian Universitas Jambi*: 368-376.
- Nikmatul H, Mustikaningtyas D, Bintari SH. 2017. Aktivitas Antibakteri Infusa Simplisia *Sargassum muticum* terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. *Life science*. 6(2): 51-53.
- Novaryatiin S, Handayani R, Chairunnisa R. 2018. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Umbi Hati Tanah (*Anglotepris Sp.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Surya Medika*. 3(2): 23-27.
- Novitasari AE, Dinda, ZP. 2016. Isolasi dan Identifikasi Saponin pada Ekstrak Daun Mahkota Dewa dengan Ekstraksi Maserasi. *Jurnal Sains*. 6(12): 10-14.
- Oktavianus S. 2013. Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Mangrove Jenis *Avicennia marina* Terhadap Bakteri *Vibrio parahaemolyticus* [Skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin
- Parwata IMO. 2016. Diktat/Bahan Ajar Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid. Denpasar: Universitas Udayana.
- Pelealu E, Wewengkang D, Sumantri S. 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak dan Fraksi Spons *Leucetta chagosensis* dari Perairan Pulau Mantehage Sulawesi Utara Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *PHARMACON*. 10(2): 834-836.
- Permenkes RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2021 Tentang Penggunaan Antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Plantamor. 2012. Bakau Daun Besar (*Bruguiera gymnorrhiza*). [Dilihat pada 3 September 2023]. Tersedia dari: <http://plantamor.com/species/info/bruguiera/gymnorrhiza#gsc.tab=0>
- Popa GL, Papa MI. 2021. *Salmonella* spp. infection - a continuous threat worldwide. *Germs*, 11(1), 88-96.

- Pratiwi I, Azis S, Kusumastuti E. 2018. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Ciprofloxacin pada Penderita Demam Tifoid. *Biomedical Journal of Indonesia*. 4(2): 46-48.
- Prihanto AA, Timur HDL, Jaziri AA, Nurdiani R, Pradarameswari KA. 2018. Isolasi dan Identifikasi Bakteri Endofit Mangrove *Sonneratia alba* Penghasil Enzim Gelatinase dari Pantai Sendang Biru, Malang, Jawa Timur. *Indonesian Journal of Halal*. 2(1): 31-42.
- Prusty JS. 2022. *Antifungal Discovery From Plant Sources*. [Diakses pada 27 September 2023]. Tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/disk-diffusion>
- Purwanti R. 2016. Studi Etnobotani Pemanfaatan Jenis-Jenis Mangrove Sebagai Tumbuhan Obat di Sulawesi. *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia Ke-50, Samarinda, 20 – 21 April 2016*.
- Putri AVAA, Widyastuti NH, Megawati V. 2017. Pengaruh Daya Antibakteri Ekstrak Daun Stevia (*Stevia rebaudiana bertonii*) pada Konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40% dan 80% Terhadap *Streptococcus mutans* (in vitro). *Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi*. 1(1): 9-14.
- Qelina L, Rahmanisa S, Oktarlina RM. 2021. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) dalam Proses Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Majority*. 10(1): 67-68.
- Rahman A, Firdhani F, Djafri D, Andafia NIR. 2021. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Sanitasi Lingkungan Masyarakat di Rural Area dan Urban Area di Provinsi Sumatera Barat 2020. *Jurnal Keselamatan, Kesehatan Kerja dan Lingkungan*. 2(2): 120.
- Rahmasari V, Lestari K. 2018. Review: Manajemen Terapi Demam Tifoid: Kajian Terapi Farmakologis Dan Non Farmakologis. *Farmaka*, 16(1), 184–195.
- Rahmawati A, Mayasari D, Narsa AC. 2020. Kajian Literatur: Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* L.). *Mulawarman Pharmaceutical Conference*.
- Ramayani SL, Octaviana RW, Asokawati SS. 2021. Pengaruh Perbedaan Pelarut Terhadap Kadar Total Fenolik dan Kadar Total Flavonoid Ekstrak Daun Kitoloid (*Isotoma longiflora*(L.)). *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*. 6(2): 1-10.
- Ramdani D, Marjuki, Chuzaemi S. 2017. Pengaruh Perbedaan Jenis Pelarut dalam Proses Ekstraksi Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada Pakan Terhadap Viabilitas Protoza dan Produksi Gas In-Vitro. *Jurnal Ilmu Peternakan*. 27(2): 56-57.
- Renaldi, Rozirwan, Ulqodry TZ. 2018. Bioaktivitas senyawa bioaktif pada mangrove *Avicennia marina* dan *Bruguiera gymnorrhiza* sebagai

antibakteri yang diambil dari Pulau Payung dan Tanjung Api-api. *Jurnal Maspari* Vol. 10 (1): 73 – 80.

- Rini EP, Nugraheni ER. 2018. Uji Daya Hambat Berbagai Merek Hand Sanitizer Gel Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 01: 20.
- Riskesdas. 2018. Angka Rata Rata Kesakitan Demam Typhoid di Indonesia. [Dilihat pada 24 Agustus 2023]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id>.
- Rizki S, Lathief M, Fitrianiingsih, Rahman H. 2022. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat, dan Etanol Daun Durian (*Durio Zibethinus Linn.*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Jambi Medical Journal*. 2(3): 442-457.
- Roy S, Roy M, Pramanick P, Nayak B, Mitra A. 2018. *Antimicrobial activity and phytochemical constituent of Bruguiera gymnorrhiza fruit collected from Indian Sundarbans, the designated World Heritage Site*. *International Journal of Green and Herbal Chemistry*. 7(2): 122-123.
- Rudiyanto A. 2016. Lindur, Mangrove Tancang, *Bruguiera gymnorrhiza*. [Diakses pada 3 September 2023]. Tersedia dari: <https://biodiversitywarriors.kehati.or.id/artikel/lindur-mangrove-tancang-bruguiera-gymnorrhiza/>
- Saptowo A, Supriningrum R, Supomo. 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Sekilang (*Embeliaborneensis Scheff*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda.
- Saragih DE, Arsita EV. 2019. Kandungan Fitokimia *Zanthoxylum acanthopodium* dan Potensinya Sebagai Tanaman Obat di Wilayah Toba Samosir dan Tapanuli Utara, Sumatera Utara. *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indonesia*. 5(1): 71-72.
- Sarmira M, Purwanti S, Yulianti FN. 2021. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Oregano terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* sebagai Alternatif Feed additive Unggas. *Jurnal Ilmu Ternak Universitas Padjadjaran*. 21(1):40-49.
- Sarosa AH, Tandiyanto H, Santoso BI, Nurhadianty V, & Cahyani C. 2018. Pengaruh Penambahan Minyak Nilam Sebagai Bahan Aditif Pada Sabun Cair Dalam Upaya Meningkatkan Daya Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Indonesian Journal of Essential Oil*. 3(1): 3-4.
- Spalding MD, Leal M. 2021. *The State of the World's Mangroves 2021*. Global Mangrove Alliance.
- Threonesia A, Ramadhian MR. 2019. Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*) terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi* secara In Vitro. *Agromedicine*. 6(1): 120-123.

- Vifta RL, Advistasari YD. 2018. Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa B.*). Prosiding Seminar Nasional Unimus Vol 1.
- Warni J, Marliah A, Erida G. 2022. Uji Aktivitas Bioherbisida Ekstrak Etil Asetat Teki (*Cyperus rotundus L.*) Terhadap Pertumbuhan Gulma Bayam Duri (*Amaranthus spinosus L.*). Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pertanian. 7(2): 50-51.
- WHO. 2022. The WHO Aware (Access, Watch, Reserve) Antibiotik Book. In ,World Health Organization 2022.
- Yuniar, Simatupang E, Tobing SFL, Putri A, Marwati Y. 2019. Pemodelan Isomerasi Struktur Molekul C_6H_{14} Melalui Studi Komputasi. CHEMICA: Jurnal Pendidikan Kimia dan Ilmu Kimia. 2(1): 28.
- Yuwono SS. 2016. Buah Lindur (*Bruguiera gymnorrhiza*). Universitas Brawijaya.
- Zha L, Garrett S, Sun J. 2019. *Salmonella Infection in Chronic Inflammation and Gastrointestinal Cancer. Diseases (Basel, Switzerland)*, 7(1): 28.