

**PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus*
OLEH EKSTRAK ETANOL 70% DAUN TAPAK LIMAN
(*Elephantopus scaber* L.)**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh :
Rahman Mugi Wijaya
1204015334**

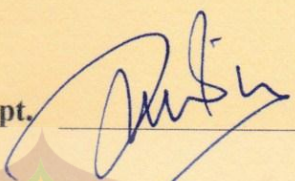



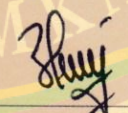
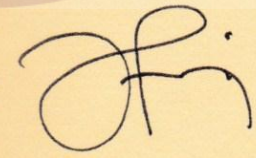


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2018**

Skripsi dengan Judul

**PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus*
OLEH EKSTRAK ETANOL 70% DAUN TAPAK LIMAN
(*Elephantopus scaber* L.)**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Rahman Mugi Wijaya, NIM 1204015334

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan 1</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>10/12/19</u>
<u>Penguji I</u> Ani Pahriyani, M.Sc., Apt.		<u>30-08-2018</u>
<u>Penguji II</u> Emadewanti, M.Si.		<u>30-08-2018</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>10-09-2018</u>
<u>Pembimbing II</u> Elly Wardani, M.Farm., Apt.		<u>30-08-2018</u>
Mengetahui :		
<u>Ketua Program Studi</u> Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>13-09-2018</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal : 19 Februari 2018
Telah mengikuti sidang ulang pada tanggal : 30 Agustus 2018

ABSTRAK

PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus* OLEH EKSTRAK ETANOL 70% DAUN TAPAK LIMAN (*Elephantopus scaber* L.)

Rahman Mugi Wijaya
1204015334

Daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) merupakan daun yang sering ditemui di halaman sekitar yang memiliki khasiat sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* yang mampu membentuk biofilm. Biofilm pada *Staphylococcus aureus* terbentuk dari polisakarida ekstraseluler yang tebal dan dapat menyebabkan terjadinya resistensi. Kandungan senyawa metabolit sekunder daun tapak liman berupa flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan saponin yang dapat digunakan sebagai antibiofilm. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* ekstrak etanol 70% daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.). Penelitian ini dilakukan melalui metode ekstraksi dengan maserasi daun tapak liman dengan etanol 70% dilakukan uji penghambatan. Hasil persen penghambatan dibaca menggunakan *iMark-Biorad Micrplate Reader* panjang gelombang 595 nm. Hasil absorbansi dianalisis dengan metode regresi linear dan uji ANOVA satu arah. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 70% daun tapak liman memiliki aktivitas penghambatan pembentukan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* sebesar 80 ppm, tetapi aktivitas penghambatannya belum sebanding dengan kloramfenikol.

Kata kunci: Daun tapak liman, *Staphylococcus aureus*, Penghambatan Biofilm, IC₅₀.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahin

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **“PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus* OLEH EKSTRAK ETANOL 70% DAUN TAPAK LIMAN (*Elephantopus scaber L.*)”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si., selaku pembimbing I dan Ibu Elly Wardani, M.Farm., Apt., selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Dra. Rahmah Elfiyani, M.Farm., Apt. atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukkan-masukkan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
9. Ibunda Juhariyah dan Ayahanda Rahmat selaku orang tua tercinta atas kasih sayang, do'a dan dorongan semangatnya, baik moril maupun materi kepada penulis.
10. Adik saya Gesang Arif Saputra, dan seluruh keluarga atas kasih sayang, doa, dan semangat yang telah diberikan kepada penulis.
11. Ahmad Hidayatullah dan Arif mustakim *partner* skripsi saya, terima kasih karena telah sabar dan tidak pernah bosan memberi semangat dan dorongan untuk tidak menyerah.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang turut membantu, terima kasih atas kebaikannya.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, November 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Deskripsi Tanaman Tapak Liman	4
2. Infeksi	5
3. <i>Staphylococcus aureus</i>	6
4. Biofilm	7
5. Uji Aktivitas Penghambatan Biofilm	8
6. Ekstraksi	9
7. Kloramfenikol	10
B. Kerangka Berpikir	11
C. Hipotesis	12
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	13
A. Tempat dan Waktu Penelitian	13
1. Tempat Penelitian	13
2. Waktu Penelitian	13
B. Alat dan Bahan Penelitian	13
1. Alat Penelitian	13
2. Bahan Penelitian	13
C. Prosedur Penelitian	14
1. Pengambilan Bahan dan determinasi	14
2. Penyiapan Bahan Uji dan Ekstraksi	14
3. Uji Penapisan Fitokimia	15
4. Pembuatan Larutan Uji	16
5. Pembuatan Medium dan Bakteri Uji	16
6. Uji Penghambatan Pembentukan Biofilm	17
7. Analisa Data	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Hasil Determinasi Tanaman	20
B. Hasil Ekstraksi Daun Kamboja Putih	20
C. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	21
1. Organoleptis	21
2. Kadar air	22

3. Perhitungan Rendemen	22
D. Hasil Penapisan Fitokimia	22
E. Hasil Karakteristik Bakteri Uji	23
F. Hasil Uji Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i>	25
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	27
A. Simpulan	27
B. Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	28
LAMPIRAN	32



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Prosedur Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman (<i>Elephantopus scaber</i> L.) Terhadap Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i>	18
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Daun Tapak Liman	21
Tabel 3. Hasil Uji Organoleptik Ekstrak Daun Tapak Liman	21
Tabel 4. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman	22
Tabel 5. Hasil Perhitungan Nilai IC ₅₀ Aktivitas Penghambatan Antibiofilm Ekstrak Etanol 70% Daun Daun Tapak Liman Terhadap Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i> dengan Analisa Regresi Linier	25



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Ekstrak Kental Etanol 70% Daun Tapak Liman	21
Gambar 2. Hasil Inokulasi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> Pada Media <i>Nutrient Agar</i>	24
Gambar 3. Karakteristik Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> Menggunakan Pewarnaan Gram	24



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Penelitian	32
Lampiran 2. Skema Pembentukan Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman	33
Lampiran 3. Skemma Pembuatan Larutan Uji	34
Lampiran 4. Komposisi dan Pembuatan Medium Suspensi Bakteri dan Medium Pemiakan Bakteri	35
Lampiran 5. Skema Karakteristik Bakteri Uji <i>Staphylococcus aureus</i>	36
Lampiran 6. Skema Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman Terhadap Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i>	37
Lampiran 7. Surat Hasil Determinansi Tanaman Daun Tapak Liman	38
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman (<i>Plumeria alba</i> L.)	39
Lampiran 9. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Tap Liman	41
Lampiran 10. Pemetaan Pengisian Larutan Kontrol Negatif, Larutan Kontrol Positif, dan larutan Uji Pada <i>Microplate 96 wells</i>	42
Lampiran 11. Hasil Perhitungan Absorbansi, Persen Penghambataan Kontrol Negatif, Kontrol Positif dan Nilai IC ₅₀ Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman Terhadap Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i>	43
Lampiran 12. Uji Statistik Data Persen Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman Terhadap Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i> dan Kontrol Positif (Kloramfenikol)	46
Lampiran 13. Bahan-bahan Uji Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman (<i>Elephantopus scaber</i> L.) Terhadap Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i>	49
Lampiran 14. Alat-alat Uji Aktivitas Uji Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Etanol 70% Daun Tapak Liman (<i>Elephantopus scaber</i> L.) Terhadap Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i>	50

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Negara berkembang seperti Indonesia infeksi merupakan penyebab utama angka kesakitan dan kematian. Infeksi terjadi jika mikroorganisme bertumbuh dan mengalahkan mekanisme pertahanan tubuh, sehingga disebut patogen (James dkk. 2008). Mikroba patogen yang dapat menginfeksi lokal maupun sistemik salah satunya, yaitu *Staphylococcus aureus*. Bakteri *Staphylococcus aureus* sudah dikenal pada abad 19 sebagai penyebab infeksi lokal maupun sistemik (Yuwono 2010). Bentuk bakteri *Staphylococcus aureus* berbentuk bulat dan merupakan Gram-positif yang dapat menimbulkan infeksi dan kelainan pada kulit (Radji 2010). *Staphylococcus aureus* dapat bertahan hidup dan berkembang biak dengan cara berpindah dari inang satu ke inang lainnya (Darmadi 2008). Dengan cara tersebut bakteri *Staphylococcus aureus* membuat bentuk baru yang disebut biofilm (O'Toole *et al.* 2000).

Biofilm merupakan lapisan yang terbentuk dari matriks ekso polisakarida dan melekat pada permukaan bakteri yang dihasilkan bakteri itu sendiri. Matriks ekso polisakarida melindungi lendir yang merupakan cara pertahanan bakteri *Staphylococcus aureus*. Hal ini menyebabkan matriks ekso polisakarida dapat melindungi bakteri dari pengaruh buruk lingkungan dan bakteri yang ada di dalamnya dapat menimbulkan penyakit infeksi yang serius (Prakash *et al.* 2003). Pada saat penanganan infeksi, penggunaan terapi antibiotik hanya membunuh bakteri planktonik. Akan tetapi, bakteri yang didalam biofilm tetap hidup dan mengeluarkan bakteri planktonik dari biofilm. Pengobatan terhadap biofilm belum banyak diberikan dengan antibiotik konvensional, sehingga antibiotik konvensional berperan sebagai antibakteri dalam pencegahan terjadinya biofilm (Chen *et al.* 2013).

Resistensi merupakan keadaan mikroorganisme berubah sedemikian rupa, sehingga menyebabkan obat yang digunakan sebagai antiinfeksi tidak efektif (Smith *et al.* 2004). Saat terjadinya resistensi terapi antibiotik hanya membunuh sel-sel yang bersifat planktonik. Akan tetapi, bakteri yang tersusun rapat dalam biofilm tetap hidup dikarenakan antibiotik tidak dapat menembus lapisan biofilm

(Mah dan O'Toole 2001). Lapisan biofilm dapat dihambat dengan beberapa cara, yaitu penambahan zat kimia seperti deterjen yang mengandung enzim. Cara fisika, yaitu dengan pemanasan, dan cara biologi menggunakan bakteriofage serta interaksi mikrobiologis (Simoes *et al.* 2010). Sebagian besar penggunaan ekstrak tumbuhan dapat membantu menghambat tahap awal pembentukan biofilm dan pertumbuhan selanjutnya (Sandasi dan Viljoen 2010).

Penggunaan tanaman perlu diteliti dan dikembangkan lebih lanjut, sehingga diperlukan pencarian obat bahan alam yang berkhasiat sebagai obat. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai terapi infeksi bakteri adalah tapak liman (*Elephantopus scaber* L.). Tapak liman termasuk keluarga *Asteraceae* dan mudah tumbuh di iklim tropis. Semua bagian tanaman ini dapat digunakan sebagai pengobatan salah satunya adalah daun. Pada daun tapak liman mengandung senyawa aktif seperti saponin, flavonoid, dan polifenol (Pratiwi 2008). Umumnya masyarakat menggunakan daun tapak liman untuk menyembuhkan penyakit seperti infeksi, demam, sariawan, diare, disentri, pneumonia, dan radang rahim (Singh *et al.* 2005).

Tanaman tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) sangat umum digunakan sebagai antibakteri. Daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) seperti yang dilaporkan oleh Lestari (2001) bahwa ekstrak etanol herba tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) dan larutan tetrasiklin HCl dapat digunakan sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Angelia (2006) menuturkan bahwa fraksi etil asetat daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) memberikan aktivitas antibakteri. Monalisa (2010) melaporkan bahwa penggunaan daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) dapat mengobati penyakit infeksi. Sivasakthi dan Vijayalakshmi (2014) melaporkan bahwa ekstrak etanol 96% daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) memiliki aktivitas sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*. Aslam *et al.* (2015) menyampaikan bahwa ekstrak metanol daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) memberikan aktivitas antibakteri pada konsentrasi 100 µg.

Berdasarkan latar belakang di atas, dilakukan uji aktivitas antibiofilm ekstrak etanol 70% daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) terhadap biofilm *Staphylococcus aureus*. Penelitian diawali dengan pembuatan ekstrak etanol 70%

daun tapak liman dengan metode maserasi sampai didapatkan ekstrak kental. Penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* ekstrak etanol 70% daun tapak liman dilakukan dengan dicampurkannya media *Tryptone Soya Broth* (TSB), suspensi bakteri uji, dan ekstrak daun tapak liman setelah itu diinkubasi. Setelah inkubasi, larutan suspensi yang terbentuk kemudian dilakukan pengenceran bertingkat dengan beberapa konsentrasi kemudian ditambahkan media *Nutrient Agar* (NA). Lapisan biofilm yang terbentuk setelah inkubasi diamati dengan penambahan pewarnaan kristal violet. Campuran larutan ini dibuang dan ditambahkan etanol 96% lalu dilakukan pengukuran serapan pada panjang gelombang 595 nm, setelah itu didapat nilai absorbansi. Hasil absorbansi didapat, setelah itu dihitung persen penghambatan biofilm menggunakan analisa IC_{50} .

B. Permasalahan Penelitian

Apakah ekstrak etanol 70% daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) memiliki aktivitas penghambatan pembentukan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* ?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* dari ekstrak etanol 70% daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian uji aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* dari ekstrak etanol 70% daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) diharapkan dapat digunakan sebagai antibiofilm dari bahan alam.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2009. *Seri Farmasi Industri-2: Teknologi Bahan Alam*. ITB. Bandung. Hlm. 31-39.
- Angelia I. 2006. Isolasi Senyawa Aktif Antibakteri Fraksi Etil Asetat Daun Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.). *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Andalas. Padang.
- Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. 2011. *Staphylococcus aureus* Biofilms Properties, Regulation and Roles in Human Disease. *Virulence*. **2**(5): 445-459.
- Aslam MS, Ahmad MS, Mamat AS. 2015. Anti-microbial potential of *Elephantopus scaber*: An Update Review. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*. **7**(2015): 315-322.
- Augustin M, Vehmas TA, Atroshi F. 2004. Assessment of Enzymatic Cleaning Agents and Disinfectans Against Bacterial Biofilms. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **7**(1): 55-64.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. 2007. *Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick, dan Adelberg*. Edisi 23. Terjemahan: Hartanto H, Rachman C, Dimanti A, Diani A, Elfeira RN, Ramadhani D, Karolina S, Indriyani F, Rianti SS, Yulia P. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 149-232.
- Burton E, Yakandawala N, Lovetri K. 2007. A Microplate Spectrofluorometric Assay For Bacterial Biofilms. *Journal Indian Microbiol Biotechnol*. **34**: 1-4.
- Chaerunisa R. 2015. Pengujian Aktivitas Penghancuran, Biofilm *Staphylococcus aureus* oleh Seduhan Daun Teh Putih (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan. Universitas UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta. Hlm. 16.
- Chambers HF. 2007. Senyawa Antimikroba. Dalam: Hardman JG, Limbird LE (eds.). *Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Terjemahan: Musadad A, Soemardji A, Nawawi A, Retnonigrum DS, Sukandar EY, Adnyana IK, Setiadi L, Iwo MI, Singgih M, Kusmardiyani S, Soebito A, Asyarie A, Suwendar, Syarief WR. EGC. Jakarta. Hlm. 1214-1225.
- Chen M, Yu Q, Sun H. 2013. Novel Strategies for the Prevention and Treatment of Biofilms Related Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. **14**(2): 18488-188501.
- Coleman JJ, Ikechukwu O, George PT, Edward BH, Florence FW, Michael R. Hamblin, Eleftherios M. 2010. *Characterization of Plant-Derived Saponin Natural Products Againsts Candida albicans*. **5**(3): 321-332.
- Cowan MM. 1999. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. **12**: 564-582.
- Dalimartha S. 2007. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid 3. Puspa Swara. Jakarta. Hlm. 154-155.

- Darmadi. 2008. *Injeksi Nosokomial: Problematika dan Pengendaliaannya*. Salemba Medika. Jakarta. Hlm. 5.
- Davey MA, O'Toole GA. 2000. Microbial Biofilms: From Ecology to Molecular Genetics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. **64**(4): 847-867.
- Departemen Kesehatan RI. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 1-7, 10-12, 47-52.
- Departemen Kesehatan RI. 1989. *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 549-556.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Panduan Teknologi ekstrak*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 1-20.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Acuan Sediaan Herbal*. Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 13-14.
- Donlan RM. 2002. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerging Infectious Diseases*. **8**(9): 881-890.
- Grace PA, Borley NR. 2006. *At a Glance Ilmu Bedah*. Edisi 3. Terjemahan: Safitri A, Umami V. Erlangga. Jakarta. Hlm 78-79.
- Hadioetomo RS. 1993. *Mikrobiologi Dasar Dalam Praktek: Teknik dan Prosedur Dasar Laboratorium*. Gramedia. Jakarta. Hlm. 55-61.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Terjemahan: Padmawinata K, Soediro I. Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hlm. 354.
- Hutapea JR, Soeharso, Sutjipto, Djumidi, Sugiarto S, Widyastuti Y, Sihotang. 1994. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jilid I. Departemen Kesehatan RI dan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hlm. 101-102.
- James J, Baker C, Swain H. 2008. *Prinsip-Prinsip Sains Untuk Keperawatan*. Terjemahan: Astikawati R, Safitri A, Wardhani IR. Erlangga. Jakarta. Hlm 116.
- Jawetz E, Melnick J, Adelberg E, Brooks G, Butel J, Ornston L. 1995. *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi 20. Terjemahan Nugroho, Maulany R. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 211-215.
- Kumala S. 2014. *Mikroba Endofit: Pemanfaatan Mikroba Endofit dalam Bidang Farmasi*. PT. ISFI Penerbitan. Jakarta. Hlm. 11-65.
- Lestari S. 2001. Uji Antibakteri Ekstrak Etanol Herba Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan Kesetaraannya dibandingkan Dengan Tetrasiklin. *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Surabaya. Surabaya.
- Mah TFC, O'Toole GA. 2001. Mechanism of Biofilm Resistance to Antimicrobiology Agent. *Trends in Microbiology*. **9**(1). Hlm. 34-39.
- Mardisiswojo S, Rajakmangunsudarso H. 1987. *Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang 2*. Balai Pustaka. Jakarta. Hlm. 756.

- Maric S, Vranes J. 2007. Characteristics and Significance of Microbial Biofilm Formation. *Periodicum Biologorum*. **109**(2): 2-3.
- Marjoni MR. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia*. Trans Info Media. Jakarta. Hlm. 15-47.
- Marsh P, Martin MV. 1999. *Oral Microbiology*. 4th Ed. Wright. Oxford. Hlm: 17-33.
- Mathur T, Singhal S, Khan S, Upadhyay DJ, Fatma T, Rattan A. 2006. Detection of Biofilm Formation Among The Clinical Isolates of Staphylococci: An Evaluation of Three Different Screening Methods. *Indian Journal of Medical Microbiology*. **24**(1): 25-29.
- Merck. 1977. Mueller Hinton Agar. *Microbiology Manual*. Edition ^{12th}. Merck. Darmstadt. Hlm. 363-365.
- Misna, Khusnul D. 2016. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* . *Jurnal of Pharmacy Tadulako Farma*. **2**(2).
- Monalisa D. 2010. Uji Daya Antibakteri Ekstrak Daun Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Negeri Jakarta. Jakarta.
- Narisawa N, Furukawa S, Ogihara H, Yamasaki M. 2005. Estimation Of The Biofilm Formation Of *Escherichia coli* K-12 By The Cell Number. *Journal Of Bioscience And Bioengineering*. **99**(1): 78-80.
- O'Toole GA, Kaplan HB, Kolter R. 2000. Biofilms Formation as Microbial Development. *Annual Reviews*. **54**: 49-79.
- Prakash B, Veeregowda BM, Krishnappa G. 2003. Biofilm a Survival Strategy of Bactery. *Current Science*. **85**(9): 1299-1307.
- Pratiwi ST. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Erlangga. Jakarta. Hlm. 2-188.
- Priyanto. 2015. *Toksikologi*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi. Depok. Hlm. 177-181.
- Radji M. 2010. *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi & Kedokteran*. EGC. Jakarta. Hlm. 14-191.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*. Edisi Keenam. Terjemahan: Padmawinata K. Sutomo T (Ed.). ITB. Bandung. Hlm. 72, 157,198, 209.
- Rusdi NK, Sediarmo, Fadila SH. 2010. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etanol 70% dari Ekstrak Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Farmasains*. **1**(2): 89-94
- Saifudin A. 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian*. Deepublish. Yogyakarta. Hlm. 39-40.

- Sandasi LCM, Viljoen AM. 2010. The *In Vitro* Antibiofilm Activity of Selected Culinary Herb and Medicinal Plants Against *Listeria monocytogenes*. *Letters in Applied Microbiology*. **50**(2010): 30-35.
- Simoes M, Simoes LC, Machado I, Pereira MO, Vieira MJ. 2006. Control of Flow-Generated Biofilms With Surfactants—Evidence of Resistance and Recovery. *Food and Bioprocess Technology*. **84**(4): 338-345.
- Simoes M, Simoes LC, Vieira MJ. 2010. A Review of Current and Emergent Biofilm Control Strategies. *LWT-Food Science and Technology*. **43**(2010): 573-583.
- Singh SDJ, Krishna V, Mankani KL, Manjunatha BK, Vidya SM, Manohara YN. 2005. Wound Healing Activity of The Leaf Extracts and Deoxyelephantopin Isolated from *Elephantopus scaber* Linn. *Indian Journal Pharmacology*. **37**(4): 236-242.
- Sivasakthi A, Vijayalakshmi M. 2014. Antibacterial Potential of Ethylacetate Extract From the Leaves of *Elephantopus scaber* L. *International Journal Pharma Bio Sciences*. **5**(3): 607-611.
- Smith JL, Fratamico PM, Novak JS. 2004. *Quorum Sensing: A Primer for Food Microbiologists*. *Journal of Food Protection*. **67**(5): 1053-1070.
- Vikram A, Jayaprakasha GK, Jesudhasan PR, Pillai SD, Patil BS. 2009. Upresion of Bacterial Cell-Cell Signalling Biofilm Formation and Type III Secretion System by Citrus Flavonoids. *Journal of Applied Microbiology*. **109**(2010): 515-527.
- Voigt T. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Terjemahan: Noerono S. Universitas Gajah Mada Perss. Yogyakarta. Hlm. 564.
- Volk WA, Wheeler MF. 1990. *Mikrobiologi Dasar*. Edisi V. Terjemahan: Adisoemarto S, Markham. Erlangga. Jakarta. Hlm. 148-156.
- Warsa UC. 1994. *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Binarupa Aksara. Jakarta. Hlm. 103-109.
- Yuliandari R. 2015. Uji Aktivitas Antibiofilm Sari Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Biofilm *Pseudomonas aureginosa* Secara *In Vitro*. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan. Universitas UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta. Hlm. 28-29.
- Yuwono. 2010. Pandemi Resistensi Antimikroba: Belajar dari MRSA. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. **42**(1): 2837-2841.