

**AKTIVITAS PENGHAMBATAN BIOFILM *Streptococcus mutans*
EKSTRAK KULIT BATANG KEDAWUNG (*Parkia roxburghii* G.Don.)**

Skripsi

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

Disusun Oleh :







**ELIS KHOERUNNISA MULYANA
1604015331**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan judul
**AKTIVITAS PENGHAMBATAN BIOFILM *Streptococcus mutans*
EKSTRAK KULIT BATANG KEDAWUNG (*Parkia roxburghii* G.Don.)**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
ELIS KHOERUNNISA MULYANA, NIM 1604015331

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>13/5 21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Elly Wardani, M.Farm.		<u>30 November 2020</u>
<u>Penguji II</u> apt. Vivi Anggia, M.Farm.		<u>8 Desember 2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>15 Desember 2020</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Vera Ladeska, M.Farm.		<u>16 Desember 2020</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>19 desember 2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **09 November 2020**

ABSTRAK

AKTIVITAS PENGHAMBATAN BIOFILM *Streptococcus mutans* EKSTRAK KULIT BATANG KEDAWUNG (*Parkia roxburghii* G.Don.)

ELIS KHOERUNNISA MULYANA
1604015331

Bakteri *Streptococcus mutans* adalah bakteri yang dapat membentuk biofilm dan menyebabkan karies gigi. Upaya penanganan karies gigi adalah dengan menghambat biofilm menggunakan agen antibiofilm. Di Indonesia banyak terdapat tanaman obat yang bermanfaat bagi kesehatan dan berpotensi sebagai antibiofilm, salah satu tanamannya adalah tanaman kedawung (*Parkia roxburghii* G.Don.). Bagian tanaman kedawung yang memiliki manfaat kesehatan diantaranya adalah kulit batang kedawung. Kulit batang kedawung mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekstrak kulit kedawung manakah yang memiliki potensi aktivitas penghambatan biofilm *Streptococcus mutans*. Simplisia kulit batang kedawung diekstraksi menggunakan metode maserasi bertingkat dengan pelarut berbeda kepolarannya yaitu *n*-heksana, etil asetat, dan etanol 96%. Pengujian aktivitas penghambatan biofilm menggunakan metode microdilusi dan kemudian menghitung IC₅₀ menggunakan metode persamaan regresi linier. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat kulit batang kedawung memiliki potensi aktivitas penghambatan biofilm dengan IC₅₀ 265,81 µg/ml dan memiliki potensi relatif 2,88 kali klorheksidin glukonat.

Kata kunci : Kulit Batang Kedawung, Ekstrak, Penghambatan biofilm *S.mutans*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis sampaikan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan judul **“AKTIVITAS PENGHAMBATAN BIOFILM *Streptococcus mutans* EKSTRAK KULIT BATANG KEDAWUNG (*Parkia roxburghii* G. Don.)”**.

Tujuan dari penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta. Penulis menyadari banyak pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka dan Pembimbing Akademik Studi Farmasi.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka
5. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka
6. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si., selaku pembimbing I yang senantiasa selalu membimbing, memberikan dukungan, serta pengorbanan waktu, tenaga, dan pikiran saat proses penulisan skripsi ini.
7. Ibu apt. Vera Ladeska, M.Farm., selaku pembimbing II yang senantiasa selalu sabar dalam memberikan masukan dan motivasi saat proses penulisan skripsi ini.
8. Orang tua Bapak Arkum dan Mamah Nani serta kakak dan adik tercinta Fuad dan Laily yang selalu memberikan doa, dukungan baik secara moril, materil, dan spiritual dan begitu banyak kasih sayang yang teramat dalam yang selalu berarti selama ini demi terwujudnya cita-cita.
9. Sahabat – sahabatku Nuke, Amelia, Shyfa, Cut, Chindy, Inas, Rima Kusuma, Rezki, Irfan, Indah Palupi, Ahmad N, Fany, dan Mardiah yang selalu memberikan doa, dan dukungan terbaiknya untuk penulis.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Jakarta, 25 Agustus 2020

penulis

DAFTAR ISI

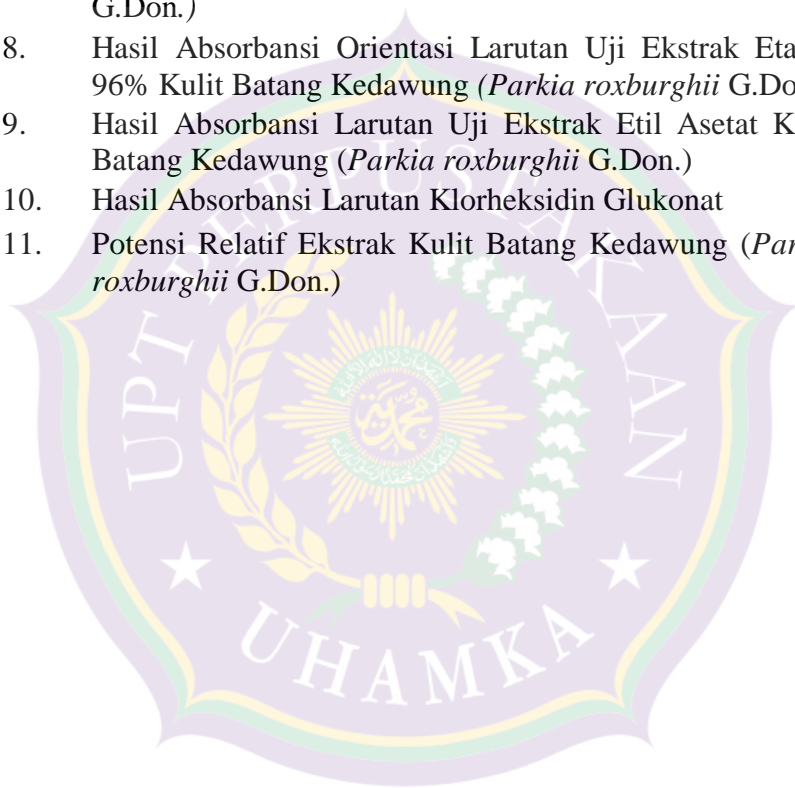
	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Kedawung	4
2. Ekstraksi	5
3. Biofilm	6
4. <i>Streptococcus mutans</i>	8
5. Klorheksidin glukonat	9
B. Kerangka Berfikir	10
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	11
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	11
1. Tempat Penelitian	11
2. Waktu Penelitian	11
B. Alat dan Bahan Penelitian	11
1. Alat Penelitian	11
2. Bahan	11
C. Prosedur Penelitian	12
1. Penyiapan Bahan	12
2. Maserasi Bertingkat Kulit Batang Kedawung	12
3. Karakterisasi Ekstrak Kulit Batang Kedawung	12
4. Penentuan Konsentrasi Larutan Uji	14
5. Pembuatan Larutan Uji	16
6. Pembuatan Larutan Klorheksidin Glukonat	16
7. Pembuatan Medium, Biakan, dan Suspensi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	17
8. Uji Aktivitas Antibiofilm <i>Streptococcus mutans</i>	18
D. Analisis Data	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Determinasi Tanaman	20
B. Simplisia Kulit Batang Kedawung	20
C. Penyarian Kulit Batang Kedawung	21
D. Karakterisasi Ekstrak Kulit Batang kedawung	22
1. Penentuan Kadar Abu Ekstrak Kulit Batang Kedawung	22
2. Penentuan Kadar Air Ekstrak Kulit Batang Kedawung	22

3. Uji Penapisan Fitokimia	23
E. Pembuatan Medium, biakan, dan Suspensi <i>Streptococcus mutans</i> .	24
1. Pembuatan Medium	24
2. Biakan Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	25
3. Suspensi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	25
F. Uji Aktivitas Antibiofilm <i>Streptococcus mutans</i>	26
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	30
A. Simpulan	30
B. Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	35



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Data Simplisia	20
Tabel 2. Hasil Bobot Ekstrak dan Rendemen ekstrak	22
Tabel 3. Hasil Penentuan Kadar Abu	22
Tabel 4. Hasil Penetapan Kadar Air	22
Tabel 5. Hasil Penapisan Fitokimia	23
Tabel 6. Hasil Absorbansi Orientasi Larutan Uji Ekstrak <i>n</i> -Heksana Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	27
Tabel 7. Hasil Absorbansi Orientasi Larutan Uji Ekstrak Etil Asetat Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	27
Tabel 8. Hasil Absorbansi Orientasi Larutan Uji Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	27
Tabel 9. Hasil Absorbansi Larutan Uji Ekstrak Etil Asetat Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	28
Tabel 10. Hasil Absorbansi Larutan Klorheksidin Glukonat	28
Tabel 11. Potensi Relatif Ekstrak Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	29



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Penelitian	35
Lampiran 2. Surat Hasil Determinasi Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	36
Lampiran 3. Surat Hasil Determinasi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> Laboratorium Mikrobiologi FKUI	37
Lampiran 4. Skema Pembuatan Serbuk Simplisia Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	38
Lampiran 5. Skema Maserasi Serbuk Simplisia Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	39
Lampiran 6. Perhitungan Rendemen Ekstrak Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	40
Lampiran 7. Hasil Perhitungan Penetapan Kadar Air Ekstrak Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	41
Lampiran 8. Hasil Perhitungan Penetapan Kadar Abu Ekstrak Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	43
Lampiran 9. Skema Pembuatan Konsentrasi Larutan Uji Orientasi	45
Lampiran 10. Skema Pembuatan Konsentrasi Larutan Uji Etil Asetat	46
Lampiran 11. Skema Pembuatan Medium Lempeng Agar Darah Dan <i>Brain Heart Infusion</i>	47
Lampiran 12. Skema Pembuatan Suspensi Bakteri Uji	48
Lampiran 13. Skema Uji Aktivitas Atibiofilm <i>Streptococcus mutans</i> dari Ekstrak Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	49
Lampiran 14. Hasil Perhitungan Pembuatan Larutan Uji Orientasi	50
Lampiran 15. Hasil Absorbansi Orientasi Larutan Uji Aktivitas Penghambatan Biofilm Ekstrak Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	52
Lampiran 16. Perhitungan Persen Penghambatan Orientasi larutan Uji Ekstral Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	54
Lampiran 17. Hasil Perhitungan Pembuatan Klorheksidin Glukonat dengan Berbagai Konsentrasi	56
Lampiran 18. Perhitungan Konsentrasi Larutan Uji	57
Lampiran 19. Hasil Perhitungan Pembuatan Larutan Uji Ekstrak Etil Asetat Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.) dengan Berbagai Konsentrasi	58
Lampiran 20. Perhitungan Persen Penghambatan Larutan Uji Ekstrak Etil Asetat Kulit Batang Kedawung (<i>Parkia roxburghii</i> G.Don.)	59

Lampiran 21.	Perhitungan Persen Penghambatan Larutan Klorheksidin Glukonat	61
Lampiran 22.	Perhitungan Potensi Relatif	62
Lampiran 23.	Penapisan Fitokimia	63
Lampiran 24.	Bahan Penelitian Uji Aktivitas	65
Lampiran 25.	Alat Penelitian Uji Aktivitas	67
Lampiran 26.	Uji Aktivitas Penghambatan Biofilm <i>Streptococcus mutans</i>	69



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Flora normal merupakan bakteri alamiah yang banyak terdapat di dalam tubuh, salah satunya di dalam rongga mulut. Bakteri yang banyak terdapat di dalam rongga mulut adalah *Streptococcus mutans*, spesies bakteri ini dapat menempel pada permukaan gigi (Pratiwi 2008). Bakteri *S. mutans* merupakan kelompok bakteri asam laktat dan termasuk ke dalam bakteri Gram positif dan bersifat anaerob (Soedarto 2005). Bakteri ini umumnya tidak patogen, namun pada kondisi tertentu dapat menjadi patogen oportunistik (Pratiwi 2008). Bakteri *S. mutans* jika menempel pada permukaan inang mereka biasanya cenderung berkumpul dan membentuk biofilm (Samaranayake 2011).

Biofilm merupakan sekelompok bakteri yang saling berinteraksi dan dilapisi oleh matriks polimer yang melekat pada permukaan (Samaranayake 2011). Biofilm terjadi ketika bakteri beragregasi dan menempel pada permukaan yang lembab seperti gigi (Tandelilin dan Saini 2018). Bakteri di dalam rongga mulut akan menghidrolisis sukrosa menjadi komponen monosakarida, fruktosa dan glukosa, kemudian diubah menjadi dekstran. Biofilm yang terbentuk dan dekstran yang menempel pada permukaan gigi akan membentuk plak gigi (Pratiwi 2008). Plak gigi merupakan suatu lapisan yang terdiri dari bakteri yang berkembang biak pada suatu matriks yang terbentuk dan menempel pada permukaan gigi (Tandelilin dan Saini 2018). Akibat adanya plak gigi akan menyebabkan terjadinya karies gigi di dalam mulut.

Karies gigi adalah penyakit yang terjadi akibat adanya proses metabolik bakteri di dalam biofilm pada permukaan gigi. Terjadinya karies gigi disebabkan oleh asam laktat yang dihasilkan dari fermentasi karbohidrat oleh *S. Mutans* (Masthan dan Babu 2011). Hasil metabolisme asam laktat oleh bakteri tidak dapat dilarutkan atau dinetralisasi oleh saliva dan secara perlahan akan melunakkan enamel gigi (Pratiwi 2008). Upaya penanganan karies gigi adalah dengan menghambat terbentuknya biofilm sebagai faktor penyebab dengan cara mekanis seperti sikat gigi dan pemberian agen antibiofilm. Agen antibiofilm yang biasa digunakan adalah antibiofilm sintetis seperti klorheksidin glukonat.

Klorheksidin glukonat merupakan antimikroba dan biasanya digunakan sebagai obat kumur. Klorheksidin glukonat dapat digunakan sebagai agen sintesis antibiofilm yang dapat mengurangi pembentukan plak dan karies gigi. Akan tetapi klorheksidin glukonat memiliki kelemahan yaitu efek samping yang merugikan seperti timbulnya noda yang dapat merubah warna pada gigi dan iritasi mukosa dirongga mulut (Farah *et al.* 2009). Upaya yang dapat mengurangi efek samping akibat penggunaan antibiofilm klorheksidin glukonat adalah dengan memanfaatkan tanaman obat yang berpotensi sebagai antibiofilm. Di Indonesia banyak terdapat tanaman obat dan salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antibiofilm adalah kedawung (*Parkia roxburghii* G. Don.). Berdasarkan penelitian Alila (2018), kedawung memiliki potensi sebagai antibakteri pada bakteri yang dapat membentuk biofilm.

Kedawung merupakan jenis tanaman polongan yang umum digunakan dalam industri jamu. Bagian yang digunakan adalah kulit batang, dan pada kulit batang kedawung terdapat senyawa saponin, flavonoid, dan tanin (Depkes RI 2001). Kulit batang kedawung bermanfaat sebagai obat kumur, obat disentri, diare, juga digunakan sebagai antibakteri dan digunakan dalam pengobatan tradisional untuk infeksi dan gangguan perut (Zuhud dkk. 2011). Berdasarkan penelitian Slobodníková *et al.* (2016) menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dan tanin berpotensi sebagai antibiofilm. Pada penelitian yang dilakukan oleh Alila (2018) hasilnya menunjukkan bahwa hasil kromatogram fraksi etanol 70% kulit batang kedawung memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* dengan potensi relatif sebesar $5,31 \times 10^{-2}$ kali klorheksidin glukonat.

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui potensi antibiofilm *Streptococcus mutans* pada ekstrak kulit batang kedawung. Kulit batang kedawung dideterminasi, kemudian dibuat menjadi simplisia, selanjutnya diekstraksi dengan maserasi bertingkat menggunakan pelarut *n*-heksana, etil asetat, dan etanol 96%. Hasil ekstrak yang didapat diuapkan, kemudian ekstrak yang didapatkan diuji untuk mengetahui potensi antibiofilm *S. mutans* dengan metode mikrodilusi. Pengujian dilakukan dengan metode mikrodilusi bertujuan untuk mengukur nilai absorbansi dengan menggunakan microplate reader. Nilai absorbansi yang didapat, selanjutnya

dihitung presentase penghambatan dan dilakukan analisis menggunakan persamaan regresi linier untuk mendapatkan nilai IC₅₀. Kemudian hasil nilai IC₅₀ yang diperoleh dihitung nilai potensi relatif dengan membandingkan IC₅₀ klorheksidin glukonat yang digunakan sebagai kontrol positif terhadap nilai IC₅₀ ekstrak *n*-heksana, ekstrak etil asetat, dan ekstrak etanol 96% kulit batang kedawung.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang di atas bahwa, fraksi etanol 70% dari kulit batang kedawung memiliki potensi sebagai antibakteri terhadap bakteri *Streptococcus mutans*. Permasalahan pada penelitian adalah ekstrak kulit batang kedawung (*Parkia roxburghii* G. Don.) manakah yang memiliki aktivitas penghambatan biofilm *Streptococcus mutans* tertinggi ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas penghambatan biofilm *Streptococcus mutans* dari ekstrak kulit batang kedawung (*Parkia roxburghii* G. Don.).

D. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengetahui potensi antibiofilm *Streptococcus mutans* dari ekstrak kulit batang kedawung (*Parkia roxburghii* G. Don.) sebagai dasar pengembangan obat antibiofilm herbal yang dimanfaatkan sebagai obat kumur.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2009. *Teknologi Bahan Alam (Serial Farmasi Industri-2)*. Edisi Revisi. Penebit ITB. Bandung. Hlm. 31-39.
- Alila WD. 2018. Aktivitas Antibakteri Hasil Kromatografi Kolom Fraksi Etanol 70% Kulit Batang Kedawung (*Parkia roxburghii* G.Don.) terhadap *Streptococcus mutans*. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Jakarta.
- Amalia AH. 2018. Potensi Antibiofilm *Streptococcus mutans* dari Subfraksi Etil Asetat Daun Temu Putih (*Curcuma zedoria* (Christm) Roscoe). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Jakarta.
- Atlas RM. 2010. *Handbook of Microbial Media*. CRC Press Taylor and Prancis Group. Boca Raton. Hlm. 227 - 249.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2012. *Pedoman Teknologi Formulasi Berbasis Ekstrak*. Volume 2. Direktorat Obat Asli Indonesia. Jakarta. Hlm. 12.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2014. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Pusat Informasi Obat Nasional Indonesia. Jakarta. www.pionas.pom.go.id/monografi/klorheksidin-glukonat. Diakses 8 desember 2019.
- Bangkele EY, Nursyamsi, Greis S. 2015. Efek Antibakteri dari Ekstrak Lengkuas Putih (*Alpinia galangal* [L] Swartz) terhadap *Shigella dysenteria*. *Jurnal Kesehatan Tadulako*. (1): 1-78.
- Black JG. 2008. *Microbiology 7th*. John Wiley and Sons Inc. Singapore. Hlm. 16
- Brooks GF, Butel SJ, Morse SA. 2007. *Jawetz, M elnick, & Adelberg Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi 23. In: Hartanto H, Rachman C, Dimanti A, Diani A, Elferia RN, Ramadhani D, Karolina S, Indriyani F, Riyanti SSP, Yulia P (Eds.). EGC. Jakarta. Hlm. 169.
- Brown. 2012. *Benson's Microbiological Applications Laboratory Manual in Genereal Microbiology Complete Version 12th ed*. Mc-Graw Hill. Washington DC. Hlm. 150.
- Cho BK, Kim MS, Cho JW. 2015. Comparison of *Streptococcus mutans* Biofilm Formation on Dental Materials. *Internasional Journal of Clinical Preventive Dentistry*. **11** (4): 251-260.
- Darby ML, Walsh MM. 2010. *Dental Hygiene Theory and Practice 3th ed*. Saunders Elsevier. Washington DC. Hlm. 300.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Obat*. Edisi I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 170 - 175.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Edisi I. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm. 260.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 170 - 175.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 1569.
- Dewi ZY, Nur A, Hertriani T. 2015. Efek Antibakteri dan Penghambatan Biofilm Ekstrak Sereh (*Cymbopogon nardus* L.) terhadap bakteri *Streptococcus mutans*. *Journal penelitian*. 1(2): 136 - 141.
- Kining E, Falah S, Nurhidayat N. 2015. The InVitro Antibiofilm Activity of Water Extract of Papaya (*Carica papaya* L.) against *Pseudomonas aeruginosa*. *Current Biochemistry*. 2 (3): 150 - 163.
- Endarini LH. 2016. *Farmakognosi dan Fitokimia*. Pusdik SDM Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan. Jakarta. Hlm. 145-163.
- Farah CS, McIntosh L, McCullough MJ. 2009. Mouthwashes. *Australian Prescriber* 32 (6): 62-64 .
- Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisis Obat Secara Spektroskopi dan Kromatografi*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 285-331.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia Kromatografi Volume 2*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 10-233.
- Hean NY, Othman SNA, Basar N, Jemon K. 2015. Antibiofilm and Antiadhesion Activities Of *Phaleria Macrocarpa* Against Oral *Streptococcus mutans*. *Journal teknologi Sciences and Engineering*. **77 (31)** : 31-35.
- Jagani S, Chelikani R. Kim D. 2008. Effect of Phenol and Natural Phenolic Compunds on Biofilm Formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling*. 25(4): 321-324.
- Masthan KMK, Babu AN. 2011. *Text of Microbiology*. Manipal Press Limited. Manipal. Hlm. 23.
- Laila RV, Advistasari YD. 2018. Skrining Fitokimia Karakterisasi dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.). *Prosiding Seminar Nasional Unimus*. Volume 1. Hlm. 9-12.

- Lestari DRS, Soegianto L, Hermanu LS. 2017. Potensi Antibakteri dan Antibiofilm Ekstrak Etanol Bunga Bintaro (*Carbera odollam*) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC₆₅₃₈. *Journal of Pharmaceye Science and Practice*. **4 (1)** : 30-35.
- Liu Y, Xu Y, Song Q, Wang F, Sun L, Liu L, Yang X, Yi J, Bao Y, Ma H, Huag H, Yu C, Huang Y, Wu Y, Li Y. 2017. Antibiofilm Activities From *Bergenia Crassifolia* Leaves against *Streptococcus mutans*. *Frontiers in Microbiology*. 8 (SEP):1-10.
- Marliana DS, Venty S, Suyono. 2005. Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam *Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam Ekstrak Etanol. *Journal Biofarmasi*. **3 (1)** : 29.
- Marsh PD, Martin MV. 2009. *Oral Microbiology*. Fifth Edition. Churchill Livingstone. Philadelphia. Hlm. 78-140.
- Masthan KMK, Babu AN. 2011. *Text of Microbiology*. Manipal Press Limited. Manipal. Hlm. 23.
- O'Toole GA. 2011. Microtiter Dish Biofilm Formation Assay. *Journal of visualized Experiments*. **47** (2011): 1-2.
- Pratiwi ST. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Erlangga Medical Series. Jakarta. Hlm. 177.
- Priyanto. 2015. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum dan Penilaian Risiko*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Leskonfi). Depok. Hlm 181.
- Rubiyanto D. 2016. *Teknik Dasar Kromatografi*. Deepublish. Yogyakarta. Hlm 43-48.
- Samaranayake L. 2011. *Essential Microbiology for Density 4th ed*. Elsevier Limited. Washington DC. Hlm. 276.
- Seneviratne CJ. 2017. *Microbial Biofilms : Omics Biology, Antimicrobials, and Clinical Implications*. CRC Press. Boca Raton. Hlm. 4-10.
- Shetty H, Gupta P. 2018. Oral Biofilms : From Development to Assesment and Treatment. *Dental Applications of Nanotechnology*. Springer Nature Switzerland AG. Mumbai. Hlm. 224.
- Sivapthasundharam B, Rhagu A. 2012. Etiology of Dental Caries. Dalam : Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Shafer's Textbook of Oral Phatology. Seventh Edition*. Elsevier. Trivandrum. Hlm. 425 - 426.
- Slobodníková L, Fialova S, Randekova K, Kovac J, Mucaji P. 2016. Antibiofilm Activity of Plant Polyphenols. *Journal of Molecules*, **1717** (21) : 1-15.

- Spackman SS, Bauer JG. 2015. Periodontal Treatment for Older Adults. Dalam : Carranza FA, Forrest JL, Jepsen S, Klokkevold PR, Newman MG, Preshaw P, Takei HH, Teughels W (Eds). *Carranza's Clinical Periodontology*. Twelfth Edition. Elsevier: St.Luis. Hlm 449.
- Soedarto. 2005. *Mikrobiologi Kedokteran*. Sagung Seto. Jakarta. Hlm. 212.
- Tandelilin RTC, Saini R. 2018. *Dental Plaque A Biofilm*. Kanisius. Yogyakarta. Hlm. 1.
- Wassel MO, Khattab MA. 2017. Antibacterial Activity against *Streptococcus mutans* and Inhibition of Bacterial Induced Enamel Demineralization of Propolis, Miswak, and Chitosan Nanoparticles Based Dental Varnishes. *Journal of Advanced Research*. **8** : 389 - 392.
- Watnick P, Kolter R. 2000. Biofilm, City of Microbes. *Journal of Bacteriology*. **182**: 2675 - 2679.
- Whitman WB. 2009. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 2th ed Volume 3 The firmicutes*. Springer. New York. **8 (4)**: 387 - 392.

