

**PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus*  
OLEH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG (*Areca catechu* L.)**

**Skripsi  
Untuk Melengkapi Syarat-syarat guna Memperoleh Gelar  
Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi**

**Disusun oleh:  
Vifih Dwi Anggraeni  
1604015174**





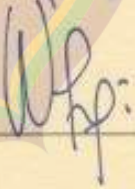



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2021**

Skripsi dengan judul

**PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus*  
OLEH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG (*Areca catechu* L.)**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Vifih Dwi Anggraeni, NIM 1604015174**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>6/6/21</u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Elly Wardani, M.Farm.</b>		<u>25-03-21</u>
<u>Penguji II</u> <b>apt. Vera Ladeska, M.Farm.</b>		<u>17-03-21</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.</b>		<u>21-04-21</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>Wahyu Hidayati, M.Biomed.</b>		<u>29-04-21</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi <b>apt. Kori Yati, M.Farm.</b>		<u>07-05-21</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **25 Februari 2021**

## ABSTRAK

### PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus* OLEH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG (*Areca catechu* L.)

Vifih Dwi Anggraeni  
1604015174

Tanaman pinang (*Areca catechu* L.) sering dimanfaatkan sebagai tanaman obat terutama bagian bijinya. Biji pinang mengandung senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Bakteri *Staphylococcus aureus* akan membentuk sekumpulan lapisan lendir yang tersusun atas polisakarida dan protein. Lapisan lendir ini disebut biofilm nantinya akan menyebabkan resistensi terhadap antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* dari ekstrak biji pinang. Ekstrak biji pinang dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%, kemudian dilakukan uji penghambatan biofilm dengan metode *microtiter plate* menggunakan plat 96 sumuran, kemudian dibaca menggunakan alat *Microplate Reader*. Konsentrasi larutan uji yang digunakan adalah 640, 1.280, 2.560, 5.120, dan 10.240 ppm. Sedangkan konsentrasi kontrol positif yang digunakan 320, 640, 1.280, 2.560, dan 5.120 ppm. Hasil penelitian ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) memiliki aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 2232,0299  $\mu$ l/ml, dan potensi relatif sebesar 0,5136 kali kloramfenikol.

**Kata kunci:** Biji Pinang, Kloramfenikol, *Staphylococcus aureus*, Penghambatan Biofilm.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanbirrahim*

*Alhamdulillahirabbil'alamin*, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat rahmat dan petunjuk-Nya. Limpahan syukur tak terkira hanya bagi-Nya yang telah memberikan anugerah dan bimbingan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan judul "**PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Staphylococcus aureus* OLEH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG (*Areca catechu L.*)**".

Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Dalam penulisan skripsi ini banyak pihak yang telah membantu penulis, sehingga pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta.
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta.
3. Bapak Dr. Adia Putra Wirman, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik Studi Farmasi, FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta
4. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si., selaku Pembimbing I yang telah banyak membantu, memberi semangat, memotivasi, dan meluangkan waktu serta pemikirannya untuk membimbing penulis dari awal sampai akhir skripsi ini.
5. Ibu Wahyu Hidayati, M.Biomed., selaku Pembimbing II yang telah membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
6. Orang tua tercinta Bapak Sutarno dan Ibu Nasiah serta Kakak Indra Ferdiawan dan Novita Chairani tersayang yang selalu memberikan doa, dukungan baik secara moril, materi, dan spritual selama ini demi terwujudnya cita-cita.
7. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu penulisan skripsi dari awal sampai akhir.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan dalam penyusunan ini karna keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu kritik dan saran sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua yang membacanya.

Jakarta, 21 Januari 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Deskripsi Tanaman	4
2. <i>Staphylococcus aureus</i>	5
3. Infeksi Luka	5
4. Biofilm	6
5. Metode Kultur Antibiofilm	8
6. Ekstraksi	8
7. Kloramfenikol	9
B. Kerangka Berpikir	10
C. Hipotesis	10
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>11</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	11
B. Alat dan Bahan Penelitian	11
1. Alat	11
2. Bahan Penelitian	11
C. Prosedur Penelitian	12
1. Pengambilan Bahan dan Determinasi	12
2. Penyediaan Bahan Uji dan Ekstraksi	12
3. Pembuatan Ekstrak Biji Pinang	12
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Biji Pinang	13
5. Uji Penapisan Fitokimia	14
6. Pembuatan Variasi Konsentrasi Larutan Uji dan Kontrol Positif	15
7. Orientasi Konsentrasi Larutan Uji dan Kloramfenikol	15
8. Pemeriksaan Karakteristik Bakteri	16
9. Pembuatan Medium	16
10. Pembuatan Suspensi	17
11. Uji Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>S. aureus</i>	17
12. Analisis Data	18

	Hlm
<b>BB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>19</b>
A. Hasil Determinasi Tanaman	19
B. Pembuatan Simplisia Biji Pinang	19
C. Hasil Ekstraksi Biji Pinang	20
D. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak Biji Pinang	21
E. Hasil Penapisan Fitokimia	22
F. Karakteristik Bakteri Uji <i>Staphylococcus aureus</i>	24
G. Hasil Uji Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>S. aureus</i>	26
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>29</b>
A. Simpulan	29
B. Saran	29
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>30</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>34</b>



## DAFTAR TABEL

	Hlm	
Tabel 1.	Hasil Pembuatan Serbuk Simplisia Biji Pinang	20
Tabel 2.	Hasil Ekstraksi Biji Pinang	21
Tabel 3.	Hasil Uji Organoleptik Ekstrak Biji Pinang	21
Tabel 4.	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Biji Pinang	22
Tabel 5.	Hasil Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i> dari Kloramfenikol	27
Tabel 6.	Hasil Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i> dari Ekstrak Biji Pinang	27
Tabel 7.	Nilai IC <sub>50</sub> dan Potensi Relatif Ekstrak Biji Pinang	28



## DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. (a) Pohon Pinang dan (b) Buah Pinang	5
Gambar 2. Ekstrak Kental Biji Pinang	20
Gambar 3. Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> pada Media <i>Nutrient Agar</i> Cawan	25
Gambar 4. Pewarnaan Gram Positif Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	25





## DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Hasil Determinasi Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	34
Lampiran 2. Sertifikat Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	35
Lampiran 3. Sertifikat Kloramfenikol	36
Lampiran 4. Skema Penelitian Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>Staphylococcus aureus</i> oleh Ekstrak Etanol 70% Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	37
Lampiran 5. Skema Pembuatan Serbuk Simplisia Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	38
Lampiran 6. Skema Maserasi Serbuk Simplisia Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	39
Lampiran 7. Skema Pembuatan Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak Etanol 70% Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	40
Lampiran 8. Skema Pembuatan Konsentrasi Konsentrasi Kontrol Positif Kloramfenikol	41
Lampiran 9. Skema Pembuatan Medium <i>Nutrient Agar</i> dan <i>Tryptone Soya Broth</i>	42
Lampiran 10. Skema Pembuatan Suspensi Bakteri Uji	43
Lampiran 11. Skema Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>S. aureus</i> oleh Ekstrak Etanol 70% Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	44
Lampiran 12. Pemetaan Pengisian Larutan Kontrol Uji Ekstrak Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	45
Lampiran 13. Pemetaan Pengisian Larutan Kontrol Positif Kloramfenikol	46
Lampiran 14. Pemetaan Pengisian Kontrol Normal	47
Lampiran 15. Hasil Perhitungan Kadar Air, Kadar Abu, dan Rendemen Ekstrak Biji Pinang	48
Lampiran 16. Hasil Perhitungan Pembuatan Variasi Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak Biji Pinang	50
Lampiran 17. Hasil Perhitungan Pembuatan Variasi Konsentrasi Kontrol Positif Kloramfenikol	51
Lampiran 18. Hasil Perhitungan Batasan Konsentrasi Uji yang Dapat Menghambat 10% Sampai dengan 90%	52
Lampiran 19. Hasil Perhitungan Batasan Konsentrasi Kontrol Positif yang Dapat Menghambat 10% Sampai dengan 90%	53
Lampiran 20. Hasil Perhitungan Uji Penghambatan Pembentukan Biofilm	54
Lampiran 21. Hasil Perhitungan Nilai IC <sub>50</sub> dan Potensi Relatif	56
Lampiran 22. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	57
Lampiran 23. Alat Penelitian	58
Lampiran 24. Bahan Penelitian	61

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Penyakit infeksi masih menjadi penyebab utama dari angka kesakitan (*morbidity*) dan angka kematian (*mortality*) di negara-negara berkembang seperti di Indonesia. Banyaknya penyakit infeksi di Indonesia disebabkan oleh mikroba patogen dan bersifat sangat dinamis. Mikroba patogen bertahan hidup dan berkembang biak dengan cara berpindah-pindah atau menyebar dari satu inang ke inang lainnya (Darmadi, 2008). Salah satu mikroba patogen yang dapat menginfeksi lokal maupun sistemik adalah *Staphylococcus aureus* (Yuwono, 2010). *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif berbentuk bulat yang dapat menimbulkan infeksi dan kelainan pada kulit (Radji, 2010). Bakteri *S. aureus* akan berubah dan berkembang untuk membuat bentuk baru dengan cara yang kompleks yang disebut biofilm (Davey and O'toole, 2000).

Biofilm merupakan cara pertahanan diri bakteri *S. aureus* dengan membentuk lapisan lendir. Lapisan lendir ini merupakan bentuk struktural dari sekumpulan mikroorganisme dan telah dilindungi oleh matriks ekstraseluler yang disebut *Extracellular Polymeric Substance* (EPS) yang tersusun atas polisakarida. Substansi EPS yang dihasilkan oleh mikroba berguna untuk mempertahankan diri dari pengaruh buruk lingkungan dan melindungi dari pengobatan antibiotik, sehingga dapat menimbulkan penyakit infeksi serius (Prakash *et al.*, 2003). Diperkirakan sekitar 80% saat terjadinya penyakit infeksi berkaitan dengan pembentukan biofilm. Terbentuknya biofilm di jaringan hidup dan alat medis merupakan masalah kesehatan yang kritis (Archer *et al.*, 2011). Pentingnya penanganan biofilm karena bakteri biofilm yang tumbuh dapat menyebabkan infeksi kronis (Chen *et al.*, 2013).

Saat pengobatan infeksi dengan antibiotik, respon bakteri dalam biofilm berbeda dengan bakteri planktonik. Hal ini terjadi karena matriks polimerase ekstraseluler yang dimiliki biofilm akan mencegah antibiotik untuk sampai ke bakteri. Umumnya penggunaan terapi antibiotik hanya akan membunuh bakteri planktonik yang berada di luar. Bakteri yang tersusun rapat di dalam biofilm akan tetap hidup dan berkembang serta mengeluarkan bakteri planktonik dari bentuk

biofilm. Selain sulitnya pengobatan dengan terapi konvensional, pengobatan lebih lanjut akan terhalang resistensi antibiotik (Chen *et al.*, 2013). Oleh karena itu, penggunaan obat tradisional yang berasal dari tanaman sebagai antibiofilm dinilai memiliki efek samping yang lebih rendah.

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai antibiofilm adalah pinang (*Areca catechu* L.). Biji pinang mengandung komponen utama berupa polifenol (20%) seperti tanin dan flavonoid. Komponen lainnya adalah alkaloida, lemak (14%), saponin, steroid (kriptogenin,  $\beta$ -sitosterol), asam amino kolin (Dalimartha, 2008). Kandungan tanin pada ekstrak etanol biji pinang bersifat astringent yang mempunyai daya untuk mengerutkan dan menciutkan jaringan kulit, sehingga luka lebih cepat mengering (Rairisti, 2014). Sutrisno (2014) melaporkan bahwa ekstrak etanol biji pinang memiliki aktivitas bakterisida terhadap *S. aureus*. Essien *et al* (2017) melaporkan ekstrak metanol biji pinang memiliki potensi antimikroba dan dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen (75 – 100  $\mu$ g/mL).

Berdasarkan hal tersebut di atas, dilakukan penelitian penghambatan biofilm *Staphylococcus aureus* oleh ekstrak etanol 70% biji pinang. Penelitian diawali dengan pembuatan ekstrak etanol 70% biji pinang dengan metode maserasi sampai didapatkan ekstrak kental. Ekstrak biji pinang selanjutnya dilakukan penapisan fitokimia untuk mengetahui adanya kandungan tanin, flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan saponin menggunakan pereaksi warna. Uji penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* ekstrak etanol 70% biji pinang dilakukan dengan mencampurkan media *Tryptone Soya Broth* (TSB), suspensi bakteri uji, dan ekstrak biji pinang pada plat 96 sumuran kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37 °C. Lapisan biofilm dibaca absorbansinya dengan ditambahkan asam asetat glasial 33% lalu dilakukan pengukuran serapan menggunakan alat *iMark Biorad Microplate Reader* dengan panjang gelombang 595 nm, setelah itu didapat nilai absorbansi dihitung hasil persen penghambatannya untuk mendapatkan nilai IC<sub>50</sub>.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas bahwa, ekstrak etanol 70% biji pinang memiliki aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus*

*aureus*. Dengan demikian yang menjadi permasalahan dalam penelitian ini apakah ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) memiliki aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus*?

### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* dari ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.)

### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian uji aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* dari ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) diharapkan dapat menjadi alternatif obat luka bagi masyarakat dari bahan alam.



## DAFTAR PUSTAKA

- Afni N, Said N, Yuliet Y. 2015. Uji Aktivitas Antibakteri Pasta Gigi Ekstrak Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap *Streptococcus mutans* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. 1(1). 44-58.
- Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. 2011. *Staphylococcus aureus* Biofilms Properties, Regulation and Roles in Human Disease. *Special Review Focus Review: Biofilms*. 2(5). 445–459.
- Brook GF, Carroll KC. 2014. Pathogenesis of Bacterial Infection. In: Brook GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA (Eds). *Jawetz, Melnick & Adelberg. Medical Microbiology*. McGraw-Hill Education. New York : Hlm 154 - 167.
- Binoso. 2003. *Petunjuk Operasi Kecil*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 56-17.
- Chambers HF. 2007. Senyawa Antimikroba. In B. Katzung, S. Masters, & A. Trevor (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, Syarif WR. EGC. Jakarta. Hlm 1214–1225.
- Chen M, Yu Q, Sun H. 2013. Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 14(9). 18488–18501.
- Dalimartha, S. 2008. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Trubus Agriwidya. Jakarta. Hlm. 309.
- Damas YBK. 2017. Uji Antibakteri, Fraksi n-Hekssana dan Etil Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap Bakteri *Klisisella Penumoniae* ATCC10031. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Surakarta.
- Darmadi. 2008. *Injeksi Nosokomial: Problematika dan Pengendaliannya*. Salemba Medika. Hlm 45-50.
- Davey ME, O’toole GA. 2000. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(4), 847–867.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm 1-7.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Edisi IV. Jakarta. Hlm 14 - 17.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 2*. Departemen Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm 33.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Hebal Indonesia Edisi 1*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm1–221.

- Ergina, Siti N, Indarini DP. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) Yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air dan Metanol. *Jurnal Akademik Kimia*. 3(3): 167 - 170.
- Essien, EE, Antia BS, Etuk EI. 2017. Phytoconstituents, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Livistona chinensis* (Jacquin), *Saribus rotundifolius* (Lam.) Blume and *Areca catechu* Linnaeus Nuts. In *UK Journal*. 5(1). 59-67
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 10-235.
- Harbone JB. 1987. *Metode Fitokimia : Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Cetakan Kedua. Terjemahan : Padwawinata K, Soediro I. Penerbit ITB. Bandung. Hlm 337-340.
- Isnarianti R, Ivan AW, Rini MP. 2013. *Muntingia calabura* L Leaves Extract Inhibits Glucosyltransferase Activity of *Streptococcus mutans*. *Journal of Dentistry Indonesia*. 20(3): 62.
- 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. 1998. Kloramfenikol dan Tetrasiklin. Dalam: Katzung BG (ed.). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 6. Terjemahan: Agoes A, Chaidir J, Munaf S, Tanzil S, Kamaluddin MT, Nattadiputra S, Y Lailani F, Aziz S, Theodorus. EGC. Jakarta. Hlm 699-722.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi 11*. Jakarta. Hlm 354.
- Kırmusaoğlu S. 2019. The Methods for Detection of Biofilm and Screening Antibiofilm Activity of Agents (Chapter 6). In Kırmusaoğlu S (Ed) *Antimicrobials, Antibiotic Resistance, Antibiofilm Strategies and Activity Methods*. Intechopen. Turkey: 1–17.
- Kiswandono AA. 2011. Perbandingan Dua Ekstraksi Yang Berbeda Pada Daun Kelor (*Moringa oleifera*, lamk) Terhadap Rendemen Ekstrak dan Senyawa Bioaktif Yang Dihasilkan. *Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa*. Vol. 1 (1). 45-51.
- 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.
- Marić S, Vraneš J. 2007. Characteristics and significance of microbial biofilm formation. *Periodicum Biologorum*. 109(2). 115–121.
- Marjoni R. 2016. *Dasar-dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Jakarta: Trans Info Media. Hlm 15-44.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MAO, Williams DW. 2009. *Microbiology Fifth Edition*. Elsevier. London. Hlm 25. 74-101.

- Maryati, Wijaya CH, Adawiyah DR, Bachtiar BM. 2017. Potensi Hambat Permen Lunak Sirih dan Pinang Terhadap Pembentukan Biofilm *Streptococcus mutans*. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 28(2): 153
- Mathur S, Mathur T, Srivastava R, Khatri R. 2011. Clorhexidine The Gold Standard in Chemical Plaque Control. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 1(2). 45-50.
- Merritt J, Kadouri D, O'Toole G. 2005. Growing and Analyzing Static Biofilms. *Current Protocols in Microbiology*: 1–17.
- Misna, Diana K. 2016. Aktivitas Ekstrak Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmacy Tadulako Farma*. 2(2). 138-144.
- Musnaeni N, Indrayani F. 2018. Uji Identifikasi Metabolit Sekunder Maserat Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Dengan Variasi Pereaksi Kimia. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*. 12(6): 590.
- 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.
- Nursidika P, Saptarini O, Rafiqua N. 2011. Aktivitas Antimikroba Fraksi Ekstrak Etanol Buah Pinang (*Areca Catechu* L.) pada Bakteri Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Majalah Kedokteran Bandung*. 46(2). 94-99.
- Novitasari AN, Putri DZ. 2016. Isolasi dan Identifikasi Saponin pada Ekstrak Daun Mahkota Dewa Dengan Ekstraksi Maserasi. *Jurnal Sains*. 6(12): 12 - 13.
- Patel JB, Cockerill RF, Bradford AP, Eliopoulos MG, Hindler AJ, Jenkins GS, Lewis SJ, Limbago B, Miller AL, Nicolau PD, Pwell M, Swenson MJ, Traczewski MM, Turnidge JD. 2015. M07-A10: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition. In *CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)*. 35.(2).
- Putri MH, Sukini, Yodong. 2017. *Bahan Ajar Keperawatan Gigi "Mikrobiologi"*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm 55-65.
- Peng W, Liu YJ, Wu N, Sun T, He XY, Gao YX, Wu CJ. 2015. *Areca catechu* L. (*Areaceae*): A Review of its Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology. *Journal Of Ethnopharmacology*. 164 : 340–356. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.010>
- Prakash B, Veeregowda BM, Krishnappa G. 2003. Biofilms: A survival strategy of bacteria. *Review Articiel Current Science*. 85(9). 1299–1307.
- Pratita MYE, Putra SR. 2012. Isolasi dan Identifikasi Bakteri Termofilik dari Sumber Mata Air Panas di Songgoriti Setelah Dua Hari Inkubasi. *Teknik Pomits*. 1(1). 1–5.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko*. Jakarta: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi Indonesia. Hlm 154.

- Rairisti A. 2014. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjung Pura. Pontianak.
- Radji, M. 2010. *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi & Kedokteran*. EGC. Jakarta. Hlm 140-140.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi IV. Terjemahan: Padmawinata K. Sutomo T (Ed.). ITB. Bandung. Hlm 157.
- Roy, R., Tiwari M, Donelli, G, Tiwari V. 2018. Strategies For Combating Bacterial Biofilms: A Focus on Anti-biofilm Agents and Their Mechanisms of Action. *Virulence*. 9(1). 522–554.
- Rusdi NK, Sediarmo, Fadila SH. 2010. Uji aktivitas Antibakteri Fraksi Etanol 70% dari Ekstraks Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Farmasains*. 1(2): 89-94
- Sulistiyarini I, Sari DA, Wicaksono TA. 2020. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Nylocereus polyrhizus*). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*. Hlm 59 - 60.
- Sutrisno J. 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstral Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus* secara *invitro*. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjung Pura. Pontianak.
- Vikram A, Jayaprakasha KG, Jesudhasan RP, Pillai DS, Patil S. 2010. Suppression of Bacterial Cell-Cell Signaling, Biofilm Formation and Type III Secretion System by Citrus Flavonoids. *Journal of Applied Microbiology*. 109(2). 515-527.
- Voigt. R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi (Edisi V)*. Penerjemah : Soendari N. Gajah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm 46.
- Wardana AP, Tukiran. 2016. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kloroform Tumbuhan Gowok (*Syzygium polycephalum*). *Prosiding Seminar Nasional Kimia*. Hlm. 4.
- Watnick P, Kolter R. 2000. Biofilm, City of Microbes. *Journal of Bacteriology*. 182(10). 2675–2679.
- Yuwono. 2010. Pandemi Resistensi Antimikroba: Belajar dari MRSA. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*. 1(42). 2837–2850.