

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG  
(*Areca catechu* L.) TERHADAP PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN  
BIOFILM *Pseudomonas aeruginosa***

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
dalam Program Studi Farmasi**



**Oleh:**

**RIA SURYANI  
1604015316**



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

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG  
(*Areca catechu L.*) TERHADAP PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN  
BIOFILM *Pseudomonas aeruginosa***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**RIA SURYANI, NIM 1604015316**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M. Si.		<u>9/02/21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Elly Wardani, M. Farm.		<u>23 - Maret - 2021</u>
<u>Penguji II</u> apt. Vera Ladeska, M. Farm.		<u>12 - April - 2021</u>
<u>Pembimbing I</u> Priyo Wahyudi, M. Si.		<u>21 - April - 2021</u>
<u>Pembimbing II</u> Wahyu Hidayati, M. Biomed		<u>29 - April - 2021</u>
Mengetahui:		
<u>Ketua Program Studi Farmasi</u> apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>29 - April - 2021</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal 25-Februari-2021

## ABSTRAK

### UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG (*Areca catechu L.*) TERHADAP PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Pseudomonas aeruginosa*

Ria Suryani  
1604015316

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri patogen Gram-negatif yang berperan penting sebagai penyebab infeksi pada pasien luka bakar. Infeksi luka bakar yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* memiliki karakteristik warna kuning/hijau, berbau busuk, dan berlendir. Lapisan berlendir pada permukaan luka bakar merupakan bentuk biofilm. Biofilm memberikan perlindungan pada sel terhadap mekanisme pertahanan inang, fagositosis, dan pengobatan antibiotik. Biji pinang mengandung senyawa flavonoid dan tanin yang memiliki aktivitas menghambat pembentukan biofilm *P.aeruginosa*. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu L.*) terhadap penghambatan pembentukan biofilm *P.aeruginosa*, menggunakan metode *microtiter plate assay*, dan diwarnai dengan kristal violet 0,1%. Pengukuran ditunjukkan dari nilai absorbansi kristal violet yang diukur menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 595 nm. Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu L.*) mempunyai aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa* dengan nilai  $IC_{50}$  412,8573  $\mu\text{g/ml}$  dan potensi relatif sebesar 0,2565 kali silver sulfadiazin.

**Kata kunci:** *Areca catechu L.*, biji pinang, biofilm, *Pseudomonas aeruginosa*, silver sulfadiazin

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

*Bismillahirrahmaanirrahiim*

*Alhamdulillah* *rabbil'alamin*, segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat, taufiq dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini. Skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta. Adapun judul skripsi ini adalah **“UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PINANG (*Areca catechu L.*) TERHADAP PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN BIOFILM *Pseudomonas aeruginosa*”**

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

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Si., selaku Ketua Program Studi FFS UHAMKA, Jakarta.
7. Ibu Wati Sukmawati, M.Pd., selaku Pembimbing Akademik saya yang telah banyak mendukung.
8. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si., selaku Pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Ibu Wahyu Hidayati, M.Biomed., selaku Pembimbing II yang telah mengarahkan penulis, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
10. Para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan bermanfaat.
11. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan FFS UHAMKA, Jakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun untuk lebih menyempurnakan skripsi ini serta memperbaiki kemampuan penulis dalam kesempatan lainnya.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Jakarta, Februari 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>viii</b>
<b>BAB I      PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II     TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Infeksi Luka Bakar	4
2. Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
3. Biofilm	5
4. Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	7
5. Simplisia dan Ekstraksi	9
6. Maserasi	10
7. Silver Sulfadiazin	10
8. Metode Kultur Biofilm	11
B. Kerangka Berfikir	12
C. Hipotesis	12
<b>BAB III    METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>13</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	13
B. Alat dan Bahan Penelitian	13
1. Alat	13
2. Bahan	13
C. Prosedur Penelitian	13
1. Pengumpulan dan Pembuatan Simplisia Biji Pinang	13
2. Determinasi Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	14
3. Penyiapan dan Pembuatan Ekstrak Biji Pinang ( <i>Areca catechu</i> L.)	14
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Biji pinang	14
5. Uji Kandungan Senyawa dengan Metode Preaksi Warna	15
6. Sterilisasi Alat	16
7. Pembuatan Medium	16
8. Peremajaan Bakteri	17
9. Karakterisasi Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17
10. Pembuatan Suspensi Bakteri <i>P. aeruginosa</i>	17
11. Orientasi Konsentrasi Uji Ekstrak Biji Pinang dan Kontrol Positif	18

	<b>Hlm</b>
12. Pembuatan Variasi Konsentrasi Uji Ekstrak dan Variasi Konsentrasi Kontrol Positif	18
13. Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P.aeruginosa</i>	19
14. Analisis Data	20
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>21</b>
A. Determinasi Tanaman	21
B. Pengumpulan dan Pembuatan Simplisia Biji Pinang	21
C. Penyiapan dan Pembuatan Ekstrak Biji Pinang	21
D. Karakteristik Mutu Ekstrak Biji Pinang	22
E. Uji Identifikasi Kandungan Senyawa dengan Metode Perekasi Warna	24
F. Karakterisasi bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
G. Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P.aeruginosa</i>	26
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>30</b>
A. Simpulan	30
B. Saran	30
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>31</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>36</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm</b>
Tabel 1. Uji Kandungan Senyawa pada Ekstrak Biji Pinang dengan Metode Perekasi Warna	16
Tabel 2. Prosedur Pengujian Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P.aeruginosa</i> oleh Ekstrak Biji Pinang dan Silver Sulfadiazin	19
Tabel 3. Hasil Penyediaan Simplisia dan Proses Ekstraksi Biji Pinang	22
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Uji Organoleptik Biji Pinang	22
Tabel 5. Hasil Rendemen, Kadar Air, dan Kadar Abu Ekstrak Biji Pinang	23
Tabel 6. Identifikasi Kandungan Senyawa Ekstrak Biji Pinang	24
Tabel 7. Hasil Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P.aeruginosa</i> oleh Ekstrak Biji Pinang	27
Tabel 8. Hasil Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P.aeruginosa</i> oleh Silver Sulfadiazin	27



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hlm</b>
Lampiran 1. Proses Pengumpulan dan Pembuatan Simplisia Biji Pinang	36
Lampiran 2. Hasil Determinasi Biji Pinang	37
Lampiran 3. Skema Prosedur Penelitian	38
Lampiran 4. Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol Biji Pinang	39
Lampiran 5. Hasil Perhitungan Uji Kadar Abu	40
Lampiran 6. Hasil Perhitungan Uji Kadar Air	41
Lampiran 7. Hasil Uji Kandungan Ekstrak Biji Pinang	42
Lampiran 8. Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43
Lampiran 9. Silver Sulfadiazin	44
Lampiran 10. Perhitungan Konsentrasi Larutan Baku Ekstrak Biji Pinang dan Kontrol Positif	45
Lampiran 11. Perhitungan Variasi Konsentrasi Larutan Uji Ekstrak Biji Pinang	46
Lampiran 12. Pemetaan Pengisian Larutan Uji	49
Lampiran 13. Prosedur Uji Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P.aeruginosa</i>	50
Lampiran 14. Orientasi Konsentrasi Uji Ekstrak Biji Pinang	51
Lampiran 15. Orientasi Konsentrasi Uji Silver Sulfadiazin	53
Lampiran 16. Perhitungan Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P. aeruginosa</i> oleh Ekstrak Biji Pinang	55
Lampiran 17. Perhitungan Uji Aktivitas Penghambatan Pembentukan Biofilm <i>P. aeruginosa</i> oleh Silver Sulfadiazin	57
Lampiran 18. Bahan Penelitian	59
Lampiran 19. Alat Penelitian	60



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Biofilm saat ini dianggap sebagai mediator utama infeksi, dengan perkiraan 80% infeksi berkaitan dengan pembentukan biofilm (Archer *et al.*, 2011). Struktur biofilm memberikan perlindungan pada sel terhadap mekanisme pertahanan inang, fagositosis, dan perawatan antibiotik (Singh *et al.*, 2017). Adanya perubahan lingkungan dapat menyebabkan bakteri biofilm menjadi 10 - 1000 kali lebih resisten (Psaltis, 2008). Terapi antibiotik pada umumnya hanya akan membunuh sel-sel yang bersifat planktonik, sedangkan bentuk bakteri yang tersusun rapat dalam biofilm akan tetap hidup. Hal ini dikarenakan antibiotik tidak dapat menembus lapisan biofilm (Soto, 2013). Hal ini disebabkan adanya peningkatan pada kolonisasi bakteri dan perubahan fisiologis di dalam biofilm (Singh *et al.*, 2017).

Pemberian terapi antibiotik perlu diperhatikan mengingat adanya peluang kegagalan terapi salah satunya akibat resistensi (Kemenkes RI, 2011). Rukmono dan Zuraida (2013) melaporkan bahwa *P. aeruginosa* mengalami resistensi terhadap antibiotik lebih dari 50% yang digunakan. *Pseudomonas aeruginosa* telah resisten terhadap 14 dari 25 jenis antibiotik. *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap beberapa antibiotik yang dikenal dengan istilah *multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa* (Strateva and Yordanov, 2009).

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri patogen Gram-negatif yang berperan penting sebagai penyebab infeksi terutama pada pasien yang mengalami luka bakar (Pruitt, 1998). *Pseudomonas aeruginosa* bukan hanya yang paling banyak ditemukan sebagai organisme dominan yang menyebabkan infeksi luka bakar, tetapi juga yang paling bertanggung jawab untuk sepsis yang menyebabkan kematian terkait luka bakar. Infeksi luka yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* biasanya akan memiliki karakteristik warna kuning/hijau, berbau busuk dan berlendir (Norbury *et al.*, 2016). Bakteri *Pseudomonas* juga menyebabkan infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernapasan, dermatitis, infeksi jaringan lunak, infeksi tulang dan sendi, infeksi saluran pencernaan, dan bermacam-macam infeksi sistemik (Todar, 2005).

Luka bakar adalah kerusakan kulit, selaput lendir dan jaringan subkutan akibat trauma suhu/termal (Grace and Borley, 2013). Pada pasien luka bakar, terjadi kerusakan pada barier kulit, sehingga dapat menghilangkan fungsi fisiologis kulit sebagai pelindung yang selanjutnya menyebabkan invasi mikroba (Cakir and Yegen, 2004). Menurut *American Burn Association* dalam *National Burn Respository 2017 Update*, pneumonia, selulitis, infeksi saluran kemih, *respiratory failure*, dan sepsi adalah komplikasi yang paling umum terjadi pada pasien luka bakar. Dalam penatalaksanaan luka bakar, penggunaan agen antibiotika topikal efektif dapat mengurangi mikroba pada permukaan luka bakar dan mengurangi resiko infeksi (Dai *et al.*, 2010). Masalah resistensi antibiotik pada pasien luka bakar juga telah dilaporkan di Emam-Reza Hospital Iran bahwa bakteri yang lazim ditemukan pada pasien luka bakar yaitu salah satunya *P. aeruginosa* menunjukkan resistensi terhadap ceftazidim dan imipenem pada 90% dan 20% kasus (Rezaei *et al.*, 2011).

Untuk mengatasi besarnya masalah yang disebabkan oleh biofilm diperlukan alternatif penggunaan bahan alam yang memiliki aktivitas sebagai antibiofilm. Penggunaan bahan alam masih menjadi prioritas utama karena toksisitas rendah, efek samping kecil, biaya murah, dan mudah didapat. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk penelitian antibiofilm yaitu biji pinang. Biji pinang (*Areca catechu* L.) telah banyak digunakan dalam praktik klinis di Cina, India, dan negara-negara Asia Tenggara dan Selatan. Selain digunakan sebagai obat, biji pinang juga digunakan sebagai makanan sehari-hari di Cina Taipei dan Asia Tenggara dan Selatan. Lebih dari 59 senyawa telah diisolasi dan diidentifikasi dari biji pinang, termasuk alkaloid, tanin, flavonoid dan saponin (Peng *et al.*, 2015). Essien *et al.*, (2017) melaporkan bahwa ekstrak metanol biji pinang secara *in vitro* mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *P. aeruginosa*.

Berdasarkan hal tersebut biji pinang telah terbukti memiliki aktivitas antibakteri yang baik terhadap *P. aeruginosa*, namun belum diketahui aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *P. aeruginosa*, maka penelitian ini dilanjutkan dengan uji aktivitas ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) terhadap penghambatan pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian ini diawali dengan pembuatan ekstrak etanol 70% biji pinang dengan metode maserasi hingga diperoleh ekstrak kental. Uji penghambatan pembentukan biofilm

*P. aeruginosa* oleh ekstrak etanol 70% biji pinang dilakukan dengan mencampurkan medium *Brain Heart Infusion*, suspensi bakteri uji, dan ekstrak biji pinang dengan beberapa variasi konsentrasi ke dalam *microplate* 96 sumuran yang diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Aktivitas ekstrak terhadap pertumbuhan *P. aeruginosa* dievaluasi menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 595 nm. Hasil absorbansi yang didapat pada ekstrak biji pinang dihitung persen inhibisi pembentukan biofilm untuk mendapatkan nilai IC<sub>50</sub>.

### **B. Permasalahan Penelitian**

Ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) terbukti menunjukkan adanya aktivitas antibakteri yang baik terhadap *P. aeruginosa*, namun belum diketahui aktivitas terhadap penghambatan pembentukan biofilm *P. aeruginosa*. Perumusan masalah pada penelitian ini yaitu apakah ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) memiliki aktivitas penghambatan pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa*.

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) terhadap penghambatan pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa*.

### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian uji aktivitas ekstrak etanol 70% biji pinang (*Areca catechu* L.) terhadap penghambatan pembentukan biofilm *Pseudomonas aeruginosa* diharapkan dapat menjadi sumber obat bahan alam bagi masyarakat sebagai alternatif obat pada luka bakar.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Burn Association. 2017. National Burn Repository 2017 Update. *American Burn Association*. Hlm. 1 - 141.
- Anthikat NR, Antonysamy M. 2009. Study on the *Areca* Nut for its Antimicrobial Properties. *Journal of Young Pharmacists*. 1(1): 42.
- Archer NK, Mazaitis MJ, William Costerton J, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. 2011. *Staphylococcus aureus* Biofilms: Properties, Regulation, and Roles in Human Disease. *Virulence*. 2(5): 445 - 459.
- Azeredo J, Azevedo NF, Briandet R, Cerca N, Coenye T, Costa AR, Desvaux M, Bonaventura GD, Hebraud M, Jaglic Z, Kacanlova M, Knochel S, Lourence A, Mergulhao F, Meyer RL, Nychas G, Simoes M, Tresse O, Stenberg C. 2016. Critical Review on Biofilm Methods. *Critical Reviews in Microbiology*. 43(3):1 - 39.
- Bjarnsholt T, Moser C, Jensen PO, Hoiby N. 2011. *Biofilm infections*. Springer Science. New York. Hlm. 251 - 264.
- Bjarnsholt T, Kirketerp MK, Kristiansen S, Phipps R, Nielsen AK, Jensen PØ, Hoiby N, Givskov M. 2007. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *APMIS*. 115: 921 - 928.
- Cakir B, Yegen BC .2004 . Systemic Responses to Burn Injury. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 34(4): 215 - 226.
- Cartotto R. 2017. Topical Antimicrobial Agents for Pediatric Burns. *Burns & Trauma*. 5(1): 1 - 8.
- Coenye T, Nelis HJ. 2010. *In Vitro* and *in Vivo* Model Systems to Study Microbial Biofilm Formation. *Journal of Microbiological Methods*. 83: 89 - 105.
- Dai T, Huang YYK, Sharma ST, Hashmi JB, Kurup D, Hamblin MR. 2010. Topical Antimicrobials for Burn Wound Infections. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 5: 124 - 151.
- Damas YBK. 2017. Uji Antibakteri, Fraksi n-Hekssana dan Etil Etanol Biji Pinang (*Areca cathecu* L.) terhadap Bakteri *Klipsisella Penumoniae* ATCC10031. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Setia Budi.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I Jilid 2*. Hlm. 33
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia I*. Hlm. 67 - 71.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Jakarta: Departement Kesehatan Republik Indonesia. Edisi IV*. Hlm. 9 – 17.
- Donlan RM. 2001. Biofilms and Device-Associated Infections. *Emerging Infectious Diseases*. 7(2): 277 - 281.

- 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. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*. 5(1): 59 – 67.
- Gelmetti C. 2008. Local Antibiotics in Dermatology. *Dermatologic Therapy*. 21: 187 - 195.
- Glasser JS, Guymon CH, Mende K, Wolf SE, Hospental DR, Murray CK. 2010. Activity of Topical Antimicrobial Agents Against Multidrug-Resistant Bacteria Recovered from Burn Patients. *Burns*. 36: 1172 - 84.
- Grace PA, Borley NR. 2013. *Surgery at a Glance (Fifth Edit)*. John Wiley & Sons. Oxford. Hlm. 98.
- Guzzo F, Scognamiglio M, Fiorentino A, Buommino E, D'Abrosca B. 2020. Plant Derived Natural Products Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: Antibiofilm Activity and Molecular Mechanisms. *Molecules*. 5024: 1 - 25.
- Harborne JB. 1980. *Phytochemical Methods*. Chapman and Hall. New York. Hlm. 37.
- Hanani E. 2015. Analisis Fitokimia. EGC. Jakarta. Hlm. 13 - 15.
- Handayani F, Sundu R, Karapa HN. 2016. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Punggung Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2(2):154 - 160.
- Hengzhuang W, Hoiby N, Ciofu O. 2014. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibiotics in Biofilm Infections of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. *Methods in Molecular Biology*. 1147: 239 - 243.
- Jagani S, Chelikani R, Kim DS. 2009. Effects of Phenol and Natural Phenolic Compounds on Biofilm Formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling*. 25(4): 321 - 324.
- Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, Ali M, Rafiq M, Kamil MA. 2018. Bacterial Biofilm and Associated Infections. *Journal of the Chinese Medical Association*. 7 - 11. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2011. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotik*. Hlm. 1 - 27.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Hlm. 354.
- Koller J. 2014. *Burns Textbook for Students of General Medicine and Dentistry*. Comenius University Bratislava. Hlm. 4.
- Kumoro AC. 2015. *Teknologi Ekstraksi Senyawa Bahan Aktif dari Tanaman Obat*.

Plantaxia. Yogyakarta. Hlm. 60 - 62

- Kuswiyanto. 2016. *Bakteriologi 2: Buku Ajar Analisis Kesehatan*. EGC. Jakarta. Hlm. 109 - 114.
- Lemmens RHMJ, Wulijarni S. 1991. *Plant Resources of South-East Asia*. Pudoc Wangengan. Netherland. Hlm. 88 - 89.
- Madigan MT, Bender KS, Buckley DH, Sattley WM, Stahl DA. 2018. *Brock Biology of Microorganisms (Fifteenth)*. Pearson Education. London. Hlm. 238.
- Marjoni R. 2016. *Dasar-dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Trans Info Media. Jakarta. Hlm. 15 - 44.
- Marliana SD, Suryanti V, Suyono. 2005. Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam ( *Sechium edule* Jacq . Swartz .) dalam Ekstrak Etanol. *Biofarmasi*. 3(1): 26 - 31.
- Mulcahy LR, Isabella VM., Lewis K 2013. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Disease. *Spinger Science*. DOI 10.1007/s00248-013-0297-x.
- Norbury W, Herndon DN, Tanksley J, Jeschke MG, Finnerty CC. 2016. Infection in Burns. *Surgical Infections*. 17(2): 250 - 255.
- Nursidika P, Saptarini O, Rafiqua N. 2014. Aktivitas Antimikrob Fraksi Ekstrak Etanol Buah Pinang (*Areca catechu* L.) pada Bakteri Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *MKB*. 46(2): 94 - 99.
- Paraje MG. 2011. Antimicrobial Resistance in Biofilms. *Mendez-Vilas*. Hlm. 736 - 744.
- Peng W, Liu YJ, Wu N, Sun T, He XY, Gao YX, Wu CJ. 2015. *Areca catechu* L. (*Arecaceae*): A Review of its Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology. *Journal Of Ethnopharmacology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.010>.
- Petrachi T, Resca E, Piccinno MS, Biagi F, Strusi V, Dominici M, Veronesi E. 2017. An Alternative Approach to Investigate Biofilm in Medical Devices: A Feasibility Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 14(1587): 1 - 7.
- Prakash B , Veeregowda BM, Krishnappa G. 2003. Biofilms: A Survival Strategy of Bacteria. *Review Articles Current Science*. 85(9): 1299 - 1307.
- Pruitt BA, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. 1998. Burn wound infections: Current status. *World Journal of Surgery*. 22: 135 – 145.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi Indonesia. Jakarta. Hlm. 154.
- Psaltis, AJ. 2008. The Role of Bacterial Biofilms in Chronic Rhinosinusitis. *Disertasi*. Department of Surgery, Faculty of Health Sciences, The Queen Elizabeth Hospital/University of Adelaide. South Australia.
- Putri MH, Sukini, Yodong. 2017. *Bahan Ajar Keperawatan Gigi Mikrobiologi*.

- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 226 - 333.
- 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 Tanjungpura.
- Rezaei E, Safari H, Naderinasab M, Aliakbarian H. 2011. Common Pathogens in Burn Wound and Changes in Their Drug Sensitivity. *Burns*. 37: 805 - 807.
- Rukmono P, Zuraida R. 2013. Uji Kepekaan Antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* Penyebab Sepsis Neonatorum. *Skripsi*. Biostatistik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. 14(5): 332 - 336.
- Singh S, Singh SK, Chowdhury I, Singh R. 2017. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. *The Open Microbiology Journal*. 11: 53 - 62.
- Slobodníková L, Fialová S, Rendeková K, Kováč J, Mučaji P. 2016. Antibiofilm activity of plant polyphenols. *Molecules*. 21: 1 - 15.
- Sopiah B, Muliasari H, Yuanita E. 2019. Skrining Fitokimia dan Potensi Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Hijau dan Daun Merah Kastuba. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 17(1): 27 - 33.
- Soto SM. 2013. Role of Efflux Pumps in The Antibiotic Resistance of Bacteria Embedded in a Biofilm. *Virulence*. 4(3): 223 - 229.
- Strateva T, Yordanov D. 2009. *Pseudomonas aeruginosa*-A Phenomenon of Bacterial Resistance. *Journal of Medical Microbiology*. 58: 1133 - 1148.
- Sun W, Han JY, Li QJ, Jiao K. 2007. Spectrophotometric and Voltametric Studies on Interaction of Heparin with Crystal Violet and its Analytical Application. *Journals Sabinet*. 60: 42 - 46.
- Svehla. 1990. *Vogel Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Mikro dan Semimikro Edisi ke Lima*. PT. Kalman Media Pustaka. Jakarta. Hlm. 72.
- Tiwari P, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H. 2011. Phytochemical Screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*. 1(1): 98 - 106.
- Todar K. 2005. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. Departement of Bacteriology. University of Wisconsin-Madison. Hlm. 74 - 396.
- Watnick P, Kolter R. 2000. Biofilm, City of Microbes. *Journal of Bacteriology*. 182 (10): 2675 - 2679.
- Wei Q, Ma LZ. 2013. Biofilm Matrix and its Regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*. 14: 20983 - 21005.
- White RJ, Cooper R. 2005. Silver Sulphadiazine: a Review of The Evidence. *Wounds Uk*. 51 - 61.

Zimbro MJ, Power DA, Miller SM, Wilson GE, Johnson JA. 2009. *Difco & BBL Manual: Manual of Microbiological Culture Media*. Becton, Dickinson and Company. United States of America. Hlm. 88 - 90.

