

**SKRIPSI**

**AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING  
(RHODOMYRTUS TOMENTOSA AITON (HASSK))  
SEBAGAI ANTIBIOFILM PADA BAKTERI  
KLEBSIELLA PNEUMONIAE**



Oleh:

**RICARDO SIMANJUNTAK  
04011282126102**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

# **SKRIPSI**

## **AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (RHODOMYRTUS TOMENTOSA AITON (HASSK)) SEBAGAI ANTIBIOFILM PADA BAKTERI KLEBSIELLA PNEUMONIAE**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S. Ked)



**RICARDO SIMANJUNTAK  
04011282126102**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING  
(RHODOMYRTUS TOMENTOSA AITON (HASSK) SEBAGAI  
ANTIBIOFILM PADA BAKTERI KLEBSIELLA  
PNEUMONIAE**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh  
Gelar Serjana Kedokteran (S.Ked)

Oleh:

**RICARDO SIMANJUNTAK**  
04011282126102

Palembang, 19 November 2024  
Universitas Sriwijaya

Pembimbing I  
dr. Tia Sabrina, M.Biomed  
NIP. 198804042615042006

Pembimbing II  
dr. Erizka Rivani, M.Ked, Klin, SpMK  
NIP. 199112292015042601

Penguji I  
dr. Rima Zanaria, M.Biomed  
NIP. 199009042015104201

Penguji II  
Dr. Dr. Evi Lusiana, M.Biomed  
NIP. 198607112015042004

Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Dr. dr. Susilawati, M. A.  
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999030001



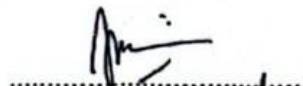
## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi ini dengan judul “Aktivitas Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomirtus Tomentosa Aiton (hassk)* Sebagai Antibiofilm Pada Bakteri *Klebsiella pneumoniae*” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 November 2024


Palembang, 19 November 2024

Tim penguji karya tulis ilmiah berupa Skripsi

Pembimbing I  
dr. Tia Sabrina, M.Biomed  
NIP. 198804042015042006



Pembimbing II  
dr. Erizka Rivani, M.Ked, Klin, SpMK  
NIP. 199112292015042001



Penguji I  
dr. Rima Zanaria, M.Biomed  
NIP. 199009042015104201



Penguji II  
Dr. Dr. Evi Lusiana, M.Biomed  
NIP. 198607112015042004



Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M. Kes  
NIP 197802272010122001

Wakil Dekan I



Prof. Dr.dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP 197306131999030001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ricardo Simanjuntak

NIM : 04011282126102

Judul : Aktivitas Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa Aiton (Hassk)*) sebagai Antibiofilm pada Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* pada Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 19 November 2024



Ricardo Simanjuntak

## ABSTRAK

### AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (*RHODOMYRTUS TOMENTOSA AITON (HASSK)* SEBAGAI ANTIBIOFILM PADA BAKTERI *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

(Ricardo Simanjuntak, 19 November 2024, 94 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang :** *Klebsiella pneumoniae* dapat menyebabkan infeksi serius, terutama saat menyebar ke organ tubuh. Penggunaan antibiotik sering menjadi pilihan, namun bakteri dapat membentuk biofilm. Senyawa antibiofilm berbahan sintesis dapat berdampak negatif pada manusia, sehingga pencarian alternatif dari sumber alam menjadi penting. Salah satu tanaman potensial adalah daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk*). Studi ini bertujuan mengeksplorasi potensi ekstrak etanol daun karamunting sebagai agen antimikroba melalui pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (KHM).

**Metode :** Penelitian deskriptif menguji aktivitas antimikroba ekstrak daun karamunting terhadap *Klebsiella pneumoniae*. Penelitian dilakukan di Balai Besar Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Bioteknologi, dan Laboratorium Biokimia FK UNSRI. Ekstrak etanol 96% daun karamunting dibuat dalam tiga konsentrasi: 62,5 µg/ml, 125 µg/ml, dan 250 µg/ml. Kontrol positif menggunakan meropenem, sedangkan kontrol negatif menggunakan DMSO. Uji KHM dilakukan dengan metode dilusi untuk menentukan konsentrasi terendah ekstrak yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Data hasil uji disajikan dalam tabel.

**Hasil :** Uji KHM menunjukkan bahwa konsentrasi 125 µg/ml mulai terlihat lebih jernih dibandingkan tabung kontrol negatif, menandakan tidak adanya pertumbuhan bakteri. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi 125 µg/ml merupakan KHM ekstrak daun karamunting terhadap *Klebsiella pneumoniae*.

**Kesimpulan :** Ekstrak etanol daun karamunting memiliki potensi sebagai agen antimikroba dengan KHM sebesar 125 µg/ml terhadap *Klebsiella pneumoniae*. Studi ini mendukung potensi daun karamunting sebagai alternatif alami untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen.

**Kata Kunci :** ekstrak daun karamunting, *Klebsiella pneumoniae*, Antibiofilm

## ABSTRACT

### ACTIVITY OF KARAMUNTING (RHODOMYRTUS TOMENTOSA AITON (HASSK)) LEAF EXTRACT AS ANTIBIOFILM ON KLEBSIELLA PNEUMONIAE BACTERIA

(Ricardo Simanjuntak, 19 November 2024, 94 pages)

Faculty of Medicine Sriwijaya University

**Background :** *Klebsiella pneumoniae* can cause serious infections, especially when it spreads to organs. The use of antibiotics is often an option, but the bacteria can form biofilms. Synthetic antibiofilm compounds can have a negative impact on humans, making the search for alternatives from natural sources important. One potential plant is karamunting leaves (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk). This study aims to explore the potential of ethanol extract of karamunting leaves as an antimicrobial agent through Minimum Inhibitory Concentration (KHM) testing.

**Methods :** Descriptive research tested the antimicrobial activity of karamunting leaf extract against *Klebsiella pneumoniae*. The research was conducted at the Microbiology Laboratory Center, Biotechnology Laboratory, and Biochemistry Laboratory of FK UNSRI. The 96% ethanol extract of karamunting leaves was prepared in three concentrations: 62.5 µg/ml, 125 µg/ml, and 250 µg/ml. The positive control used meropenem, while the negative control used DMSO. The KHM test was carried out by dilution method to determine the lowest concentration of extract that is able to inhibit bacterial growth. The test result data is presented in the table.

**Results :** The KHM test showed that the concentration of 125 µg/ml began to look clearer than the negative control tube, indicating no bacterial growth. This indicates that the concentration of 125 µg/ml is the KHM of karamunting leaf extract against *Klebsiella pneumoniae*.

**Conclusion :** The ethanol extract of karamunting leaves has potential as an antimicrobial agent with a KHM of 125 µg/ml against *Klebsiella pneumoniae*. This study supports the potential of karamunting leaves as a natural alternative to inhibit the growth of pathogenic bacteria.

**Keywords :** Karamunting leaf extract, *Klebsiella pneumoniae*, Antibiofilm

## RINGKASAN

### AKTIVITAS EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (*RHODOMYRTUS TOMENTOSA AITON (HASSK)*) SEBAGAI ANTIBIOFILM PADA BAKTERI *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Karya tulis Ilmiah berupa skripsi, 19 November 2024

Ricardo Simanjuntak, dibimbing oleh dr. Tia Sabrina, M.Biomed dan dr. Erizka Rivani, M.Ked, Klin, SpMK

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xx + 74 halaman + 11 tabel + 10 gambar + 6 lampiran

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia, termasuk di negara berkembang seperti Indonesia. Salah satu infeksi yang sering ditemukan adalah pneumonia, yang dapat disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae*, bakteri Gram negatif patogen oportunistik yang mampu menyebabkan berbagai jenis infeksi pada tubuh manusia. Bakteri ini memiliki kemampuan membentuk biofilm, yang merupakan mekanisme perlindungan terhadap lingkungan dan pengobatan. Biofilm menjadikan bakteri lebih sulit diberantas, sehingga diperlukan pendekatan alternatif dalam mengatasi masalah ini. Penelitian terhadap agen alami sebagai pengganti senyawa sintesis kimia menjadi salah satu solusi potensial. Daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk), yang secara tradisional dikenal memiliki sifat antibakteri, menjadi fokus dalam penelitian ini.

Penelitian menggunakan metode eksperimental in-vitro dengan desain post-test only control group. Studi ini dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Bioteknologi, dan Laboratorium Biokimia FK UNSRI. Ekstrak etanol daun karamunting diuji pada berbagai konsentrasi: 62,5 µg/ml, 125 µg/ml, dan 250 µg/ml. Kontrol positif menggunakan meropenem, dan kontrol negatif menggunakan DMSO. Sampel bakteri *Klebsiella pneumoniae* ditetaskan ke dalam sumur mikroplate yang telah diberi perlakuan ekstrak pada konsentrasi tertentu, dan hasilnya dianalisis secara deskriptif.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa konsentrasi 125 µg/ml adalah Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) ekstrak etanol daun karamunting terhadap *Klebsiella pneumoniae*. Pada konsentrasi ini, pertumbuhan bakteri terlihat mulai terhambat. Penelitian ini mendukung potensi daun karamunting sebagai agen antimikroba alami yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen.

**Kata Kunci :** ekstrak daun karamunting, *Klebsiella pneumoniae*, antibiofilm



## SUMMARY

### ACTIVITY OF KARAMUNTING (RHODOMYRTUS TOMENTOSA AITON (HASSK)) LEAF EXTRACT AS ANTIBIOFILM ON KLEBSIELLA PNEUMONIAE BACTERIA

Scientific Paper in the form of Skripsi, 19 November 2024

Ricardo Simanjuntak, supervised by dr. Tia Sabrina, M.Biomed and dr. Erizka Rivani, M.Ked, Klin, SpMK

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xx + 74 pages + 11 tables + 10 pictures + 6 attachments

Infectious diseases are one of the major health problems in the world, including in developing countries such as Indonesia. One infection that is often found is pneumonia, which can be caused by *Klebsiella pneumoniae*, an opportunistic pathogenic Gram-negative bacterium capable of causing various types of infections in the human body. This bacterium has the ability to form biofilms, which is a protective mechanism against the environment and treatment. Biofilms make the bacteria more difficult to eradicate, so an alternative approach is needed in overcoming this problem. Research into natural agents as a substitute for chemical synthetic compounds is one potential solution. Karamunting leaves (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk), which are traditionally known to have antibacterial properties, were the focus of this study.

The study used in-vitro experimental method with post-test only control group design. This study was conducted at the Microbiology Laboratory, Biotechnology Laboratory, and Biochemistry Laboratory of FK UNSRI. The ethanol extract of karamunting leaves was tested at various concentrations: 62.5 µg/ml, 125 µg/ml, and 250 µg/ml. Positive control used meropenem, and negative control used DMSO. *Klebsiella pneumoniae* bacterial samples were dripped into the wells of microplates that had been treated with extracts at certain concentrations, and the results were analyzed descriptively.

The test showed that the concentration of 125 µg/ml was the Minimum Inhibitory Concentration (KHM) of ethanol extract of karamunting leaves against *Klebsiella pneumoniae*. At this concentration, the growth of bacteria was seen to be inhibited. This study supports the potential of karamunting leaves as an effective natural antimicrobial agent to inhibit the growth of pathogenic bacteria.

**Keywords :** Caramunting leaf extract, *Klebsiella pneumoniae*, Antibiofilm

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas kasih dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan usulan penelitian skripsi dengan judul “ Aktivitas Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (aiton) hassk) sebagai Antibiofilm pada Bakteri *Klebsiella pneumoniae*” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Saya menyadari bahwa penyusunan proposal ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menghaturkan terima kasih kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan nikmat kesehatan, kelancaran, dan kemudahan dalam semua urusan di hidup saya.
2. Kedua orang tua dan saudara saya yang selalu memberikan doa dan dukungan untuk kemudahan dalam urusan saya.
3. Yang terhormat dr. Tia Sabrina, M.Biomed dan dr. Erizka Rivani, M.Ked, Klin, SpMK selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, motivasi, ilmu, kritik, dan saran selama penyusunan proposal ini.
4. Yang terhormat (penguji 1) dan (penguji 2) selaku penguji telah memberi masukan dan arahan agar proposal ini menjadi semakin baik.
5. Teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu atas segala doa, motivasi, kasih sayang, serta dukungan baik moril maupun materil yang telah diberikan.

Saya menyadari adanya kekurangan dari penelitian ini. Oleh karena itu, saya terbuka akan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis, penelitian selanjutnya, dunia kesehatan, dan lainnya.

Palembang, 19 November 2024

Ricardo Simanjuntak

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ricardo Simanjuntak

NIM : 04011282126102

Judul : Aktivitas Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa Aiton Hassk*) sebagai Antibiofilm pada Bakteri *Klebsiella pneumoniae*

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 19 November 2024

Ricardo Simanjuntak  
NIM. 04011282126102

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN.....	3
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
RINGKASAN.....	viii
SUMMARY.....	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
Gambar            Halaman.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
Lampiran            Halaman.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
BAB 1.....	21
PENDAHULUAN.....	21
1.1    Latar Belakang.....	21
1.2    Rumusan Masalah.....	22
1.3    Tujuan Penelitian.....	23
1.3.1    Tujuan Umum.....	23
1.3.2    Tujuan Khusus.....	23

1.4	Manfaat Penelitian.....	23
1.4.1	Manfaat Teoritis .....	23
1.4.2	Manfaat Praktis .....	23
1.4.3	Manfaat Masyarakat.....	23
BAB 2	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
TINJAUAN PUSTAKA	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.1.	Taksonomi <i>Klebsiella pneumoniae</i> ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2.	Karakteristik <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.3.	Prevalensi <i>Klebsiella pneumoniae</i> ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.4.	Faktor Virulensi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.5.	Resistensi terhadap Antibiotik.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.6.	Mekanisme Resistensi terhadap Antibiotik....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.	Biofilm.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1.	Definisi biofilm .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2.	Formasi Biofilm .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.3.	Zat Polimer Ekstraseluler Pada Biofilm.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.4.	<i>Quorum Sensing</i> Pada Biofilm.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.5.	Biofilm pada <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.1.	Taksonomi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.2.	Morfologi <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

2.3.3.	Habitat dari <i>Rhodomirtus tomentosa</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.4.	Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder <i>Rhodomirtus tomentosa</i>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.5.	Manfaat dari <i>Rhodomirtus tomentosa</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.	Ekstraksi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.1.	Cara Dingin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.2.	Cara Panas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.	Uji Aktivitas Antibiofilm.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.1.	Metode Tabung.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.2.	Metode Congo Red Agar.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.3.	Metode Microtiter Plate Assay .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.	Kerangka Teori .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1.	Jenis Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.	Populasi dan Sampel .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.1	Populasi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.2	Sampel.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.4	Besar Sampel.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.	Variabel Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.1	Variabel Bebas.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.2	Variabel Terikat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.	Definisi Operasional.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

3.6.	Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.1	Rancangan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.2	Alat dan Bahan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.3	Pembuatan Simplisia Daun karamunting ( <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (aiton) hassk).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.4	Ekstraksi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.5	Peremajaan kultur bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.6	Uji Aktivitas Biofilm.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.2.1	Identifikasi isolat <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang memproduksi biofilm	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.7	Penentuan Nilai KHM Ekstrak Etanol Daun Karamunting .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.8	Parameter Pengamatan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.7.	Jadwal Kegiatan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6	Anggaran .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1	Hasil.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.1	Hasil Ekstraksi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.2	Hasil Uji Aktivitas Biofilm .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.3	Konsentrasi Hambat Minimum.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2	Pembahasan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2.1	Ekstrak Karamunting .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2.2	Hasil Uji Aktivitas Biofilm .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.1	Kesimpulan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

5.2 Saran .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR PUSTAKA .....	24
BIODATA .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
2.1 Kerangka Teori.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1 Defenisi operasional.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2 Kerangka operasional.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3 Jadwal kegiatan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4 Anggaran .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1 Hasil microplate reader.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2 Hasil uji Inhibisi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3 Hasil microplate reader.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.4 Hasil uji eradikasi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2.1 Antibiotika dengan gugus cincin beta laktam ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. 2 Mekanisme kerja beta laktam .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. 3 Formasi Biofilm .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. 4 <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> . A: aerial part, B: buah, C: daun...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>not defined.</b>	
2. 5 Struktur Dasar Flavonoid .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. 6 Struktur Saponin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. 7 Struktur Tanin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1 Rancangan penelitian 1 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2 Rancangan penelitian 2 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1 Hasil biofilm yang terbentuk.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Keterangan Telah Penelitian di Laboratorium Mikrobiologi FK Unsri .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. Surat Keterangan Telah Penelitian di Laboratorium Biokimia FK Unsri ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. Surat Keterangan Telah Penelitian di Laboratorium Bioteknologi FK Unsri .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. Surat Layak Etik.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5. Turnitin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6. Logbook .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR SINGKATAN

BHIA	= <i>Brain Heart Infusion Agar</i>
OD	= <i>Optical Density</i>
CAP	= <i>Community Acquired Pneumonia</i>
DMSO	= <i>Dimetil Sulfoksida</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
TSB	= <i>Trypticase Soy Broth</i>
EPS	= <i>Extracellular Polymeric Substances</i>
ESBL	= <i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i>
G-CSF	= <i>Granulocyte Colony Stimulating Factors</i>
HAP	= <i>Hospital Acquired Pneumonia</i>
IL-1	= <i>Interleukin-1</i>
IL-8	= <i>Interleukin-8</i>
MICs	= <i>Minimum inhibitory concentrations</i>
PBP	= <i>Penicilin Binding Protein</i>
PH	= <i>Potential Hydrogen</i>
CRA	= <i>Congo Red Agar</i>
VAP	= <i>Ventilator Associated Pneumonia</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi menjadi salah satu masalah utama di negara maju dan berkembang pada bidang kesehatan. Salah satu penyakit infeksi yaitu pneumonia yang merupakan penyebab paling banyak di antara infeksi umum.<sup>1,2</sup> Kasus infeksi terjadi ketika mikroorganisme seperti bakteri masuk ke dalam tubuh dan berkembang biak dalam jaringan.<sup>3</sup> Berbagai jenis bakteri dapat menyebabkan infeksi, salah satunya adalah bakteri Gram negatif *Klebsiella pneumoniae* yang merupakan bakteri patogen oportunistik yang mampu menyebabkan berbagai macam infeksi pada manusia.<sup>4,5</sup>

Bakteri *Klebsiella pneumoniae* dapat menyebabkan infeksi serius pada organ tubuh seperti saluran kemih, jaringan lunak, sistem saraf pusat, dan pencernaan. Bakteri ini dikenal karena kemampuannya menghindari terapi dengan menghasilkan mekanisme pertahanan seperti pembentukan biofilm. Hal ini mempersulit pengobatan dan meningkatkan resistensi terhadap antibiotik. Oleh karena itu, upaya untuk mengatasi resistensi dan menghambat pertumbuhan bakteri memerlukan pendekatan yang lebih spesifik, seperti uji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) untuk menentukan dosis efektif dari agen antimikroba.<sup>8</sup>

KHM adalah parameter penting yang menunjukkan konsentrasi terendah suatu agen antimikroba yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri secara visual. Penentuan KHM ini menjadi langkah awal dalam evaluasi efektivitas suatu senyawa terhadap bakteri. Resistensi terhadap antibiotik menjadi ancaman utama di dunia, dengan estimasi WHO bahwa resistensi akan menyebabkan 10 juta kematian pada tahun 2050. Hal ini menekankan pentingnya penelitian senyawa alami yang potensial untuk menangani resistensi ini.<sup>15</sup>

Dengan mempertimbangkan hal tersebut, pengobatan tradisional dapat menjadi terapi alternatif dalam penanggulangan resistensi antibiotik. Kandungan

dalam tanaman herbal memiliki beragam aktivitas biologis yang dapat dimanfaatkan dalam mengatasi penyakit.<sup>16</sup> Daun karamunting adalah salah satu tanaman herbal yang dapat dimanfaatkan. Pemanfaatan daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (aiton) hassk) sebagai antibakteri telah digunakan masyarakat Indonesia secara tradisional. Kandungan flavonoid dan tannins pada ekstrak daun karamunting sangat tinggi yang dapat digunakan sebagai antibakteri.<sup>17</sup>

Salah satu solusi alternatif adalah dengan memanfaatkan tanaman herbal, seperti daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk), yang dikenal memiliki kandungan flavonoid dan tannin dengan aktivitas antibakteri. Secara tradisional, daun karamunting telah digunakan sebagai bahan pengobatan herbal di Indonesia. Kandungan senyawa aktif dalam daun karamunting, seperti rhodomyrton, memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme, termasuk *Klebsiella pneumoniae*.<sup>18</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun karamunting memiliki aktivitas antibakteri yang efektif. Namun, data yang spesifik mengenai KHM terhadap *Klebsiella pneumoniae* masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi ekstrak daun karamunting dalam menghambat pertumbuhan bakteri melalui uji KHM. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk pengembangan pengobatan alternatif yang lebih aman dan efektif untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana aktivitas ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* aiton (hassk) sebagai Konsentrasi Hambat Minimum pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya aktivitas antibakteri ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa aiton (hassk)*) pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui konsentrasi hambat minimum ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa aiton (hassk)*) pada bakteri *Klebsiella pneumoniae*).

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

1. Penelitian ini akan memperkaya pengetahuan ilmiah tentang potensi ekstrak daun Karamunting sebagai agen antibiofilm terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*.
2. penelitian ini dapat memberikan wawasan baru tentang strategi pengendalian biofilm bakteri, yang merupakan masalah penting dalam pengobatan infeksi bakteri yang persisten.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini dapat membuka jalan untuk pengembangan pengobatan baru yang menggunakan ekstrak daun Karamunting sebagai alternatif pengobatan infeksi bakteri, khususnya infeksi yang melibatkan pembentukan biofilm.

#### **1.4.3 Manfaat Masyarakat**

Penemuan dari penelitian ini dapat berkontribusi pada peningkatan kesehatan masyarakat dengan memberikan opsi pengobatan baru untuk infeksi bakteri, terutama di daerah di mana resistensi antibiotik menjadi masalah yang besar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ebeledike C, Ahmad T. Pediatric Pneumonia. 2024.
2. Biscevic-Tokic J, Tokic N, Musanovic A. Pneumonia as the most common lower respiratory tract infection. *Med Arch*. 2013 Dec;67(6):442–5.
3. Zachary JF. Mechanisms of Microbial Infections. In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Elsevier; 2017. p. 132-241.e1.
4. Ashurst J V., Dawson A. Klebsiella Pneumonia. 2024.
5. Abbas R, Chakkour M, Zein El Dine H, Obaseki EF, Obeid ST, Jezzini A, et al. General Overview of Klebsiella pneumonia: Epidemiology and the Role of Siderophores in Its Pathogenicity. *Biology (Basel)*. 2024 Jan 27;13(2):78.
6. Gorrie CL, Mirčeta M, Wick RR, Judd LM, Lam MMC, Gomi R, et al. Genomic dissection of Klebsiella pneumoniae infections in hospital patients reveals insights into an opportunistic pathogen. *Nat Commun*. 2022 May 31;13(1):3017.
7. Riwu KHP, Effendi MH, Rantam FA, Khairullah AR, Widodo A. A review: Virulence factors of Klebsiella pneumonia as emerging infection on the food chain. *Vet World*. 2022 Sep;15(9):2172–9.
8. Guerra MES, Destro G, Vieira B, Lima AS, Ferraz LFC, Hakansson AP, et al. Klebsiella pneumoniae Biofilms and Their Role in Disease Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 May 11;12.
9. Prince SE, Dominger KA, Cunha BA, Klein NC. Klebsiella pneumoniae pneumonia. *Heart Lung*. 1997;26(5):413–7.
10. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Feb 3;9(2).
11. Kining E, Falah S, Nurhidayat N. The In Vitro Antibiofilm Activity of Water Leaf Extract of Papaya (*Carica papaya* L.) against *Pseudomonas aeruginosa*. *Current Biochemistry*. 2016 Jan 4;2.
12. Ayobami O, Brinkwirth S, Eckmanns T, Markwart R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2022 Dec;11(1):443–51.
13. Thakur N, Changotra H, Shrivastava R, Grover N, Vashist J. Estimation Of Vibrio Species Incidences And Antibiotic Resistance In Diarrhea Patients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018 Jan 1;11(1):369.



14. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 28;17(17).
15. Lukito JI. Tren Penggunaan Antibiotik. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2023 Dec 1;50(12):673–80.
16. Gupta PD, Birdi TJ. Development of botanicals to combat antibiotic resistance. *J Ayurveda Integr Med*. 2017;8(4):266–75.
17. Sabrina T, Kamaluddin M, Theodorus T, Salni S. The Effectiveness of Karamunting Leaf's Fraction (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk) as Antimicrobials in Carbapenemase Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Sriwijaya Journal Of Medicine*. 2021 Mar 7;4(1):1–8.
18. Saising J, Ongsakul M, Voravuthikunchai SP. *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. ethanol extract and rhodomyrtone: a potential strategy for the treatment of biofilm-forming staphylococci. *J Med Microbiol*. 2011 Dec 1;60(12):1793–800.
19. *Klebsiella pneumoniae*. [cited 2024 Apr 22]; Available from: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=9751#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=9751#null)
20. Zaniani FR, Meshkat Z, Naderi Nasab M, Khaje-Karamadini M, Ghazvini K, Rezaee A, et al. The Prevalence of TEM and SHV Genes among Extended-Spectrum Beta-Lactamases Producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae*. *Iran J Basic Med Sci*. 2012 Jan;15(1):654–60.
21. Opoku-Temeng C, Kobayashi SD, DeLeo FR. *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide as a target for therapeutics and vaccines. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:1360–6.
22. Highsmith AK, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae*: Selected Virulence Factors that Contribute to Pathogenicity. *Infection Control*. 1985 Feb 2;6(2):75–7.
23. WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2020.
24. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230707.
25. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci*. 2015 Jan;22(1):90–101.

26. Longhi C, Maurizi L, Conte AL, Marazzato M, Comanducci A, Nicoletti M, et al. Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli: Beta-Lactam Antibiotic and Heavy Metal Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 1;11(3).
27. Konaklieva M. Molecular Targets of  $\beta$ -Lactam-Based Antimicrobials: Beyond the Usual Suspects. *Antibiotics*. 2014 Apr 3;3(2):128–42.
28. Mora-Ochomogo M, Lohans CT.  $\beta$ -Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms: from covalent inhibitors to substrates. *RSC Med Chem*. 2021 Oct 20;12(10):1623–39.
29. Ibrahim M, Zango U, Shawai SA, Shamsuddin I. A review on beta-lactam antibiotic drug resistance. *Drug Des Devel Ther*. 2019 May;3:52–8.
30. Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Aug 1;6(8).
31. Gekenidis MT, Kläui A, Smalla K, Drissner D. Transferable Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) Plasmids in Enterobacteriaceae from Irrigation Water. *Microorganisms*. 2020 Jun 30;8(7).
32. Shapiro BJ. How clonal are bacteria over time? *Curr Opin Microbiol*. 2016 Jun;31:116–23.
33. Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2020 Aug 19;84(3).
34. Yan J, Bassler BL. Surviving as a Community: Antibiotic Tolerance and Persistence in Bacterial Biofilms. *Cell Host Microbe*. 2019 Jul;26(1):15–21.
35. Arunasri K, Mohan SV. Biofilms. In: *Microbial Electrochemical Technology*. Elsevier; 2019. p. 295–313.
36. Pal MK, Lavanya M. Microbial Influenced Corrosion: Understanding Bioadhesion and Biofilm Formation. *J Bio Tribocorros*. 2022 Sep 12;8(3):76.
37. Balducci E, Papi F, Capialdi DE, Del Bino L. Polysaccharides' Structures and Functions in Biofilm Architecture of Antimicrobial-Resistant (AMR) Pathogens. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 17;24(4).
38. Flemming HC. EPS-Then and Now. *Microorganisms*. 2016 Nov 18;4(4).
39. Srinivasan R, Santhakumari S, Poonguzhali P, Geetha M, Dyavaiah M, Xiangmin L. Bacterial Biofilm Inhibition: A Focused Review on Recent

- Therapeutic Strategies for Combating the Biofilm Mediated Infections. *Front Microbiol.* 2021;12:676458.
40. Li Y, Narayanan M, Shi X, Chen X, Li Z, Ma Y. Biofilms formation in plant growth-promoting bacteria for alleviating agro-environmental stress. *Science of The Total Environment.* 2024 Jan;907:167774.
  41. Abdalla AK, Ayyash MM, Olaimat AN, Osaili TM, Al-Nabulsi AA, Shah NP, et al. Exopolysaccharides as Antimicrobial Agents: Mechanism and Spectrum of Activity. *Front Microbiol.* 2021;12:664395.
  42. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Sep 2;8(9):623–33.
  43. Mukherjee S, Bassler BL. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Jun;17(6):371–82.
  44. *Rhodomyrtus tomentosa* [Internet]. 2024 Apr 20 [cited 2024 Apr 20]; Available from: <https://plantamor.com/species/profile/rhodomyrtus/tomentosa#gsc.tab=0>
  45. Vo T, Ngo D. The Health Beneficial Properties of *Rhodomyrtus tomentosa* as Potential Functional Food. *Biomolecules.* 2019 Feb 21;9(2):76.
  46. Kuntorini EM, Nugroho LH, Maryani, Nuringtyas TR. Maturity effect on the antioxidant activity of leaves and fruits of *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton.) Hassk. *AIMS Agriculture and Food.* 2022;7(2):282–96.
  47. Wei M, Chen Z, Ren H, Yin Z. Reproductive ecology of *Rhodomyrtus tomentosa* (Myrtaceae). *Nord J Bot.* 2009 Apr 20;27(2):154–60.
  48. Erb M, Kliebenstein DJ. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. *Plant Physiol.* 2020 Sep;184(1):39–52.
  49. Marwati M, Anggriani A, Burhan A, Awaluddin A, Nur S, Dharmayanti R, et al. Antioxidant Activity and Cytotoxicity Against WiDR Cell and Vero Cell of The Karamunting (*Rhonomyrtus tomentosa* L.) Leaves Ethanol Extract. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* 2021 Dec 8;8(3):111.
  50. Egra S, Mardhiana ., Rofin M, Adiwena M, Jannah N, Kuspradini H, et al. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bakau (*Rhizophora mucronata*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Ralstonia Solanacearum* Penyebab Penyakit Layu. *Agrovigor: Jurnal Agroekoteknologi.* 2019 May 21;12(1):26.
  51. Epanand RF, Savage PB, Epanand RM. Bacterial lipid composition and the antimicrobial efficacy of cationic steroid compounds (Ceragenins).

- Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 2007 Oct;1768(10):2500–9.
52. Ramadhanty DA, Lestari YPI, Nashihah S. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Karamuntin (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. JFIOnline | Print ISSN 1412-1107 | e-ISSN 2355-696X. 2023 Jan 20;15(1):29–42.
  53. Wijaya I. Potensi Daun Alpukat Sebagai Antibakteri. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada. 2020 Dec 31;12(2):695–701.
  54. Yogaswara Purnomo H, Azzahra F. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa*. Jurnal Kefarmasian Akfarindo. 2021 Sep 30;7–14.
  55. Paczkowski JE, Mukherjee S, McCready AR, Cong JP, Aquino CJ, Kim H, et al. Flavonoids Suppress *Pseudomonas aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-sensing Receptors. J Biol Chem. 2017 Mar 10;292(10):4064–76.
  56. Noer S, Pratiwi RD, Gresinta E. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid) sebagai Kuersetin Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia* L.). Jurnal Eksakta. 2018 Jan 5;18(1):19–29.
  57. Azhari Y, Azim M, Gemantari BM. Fraksinasi Sari Kulit Buah Pisang Kepok (*Musa acuminata*) Mentah Tua dan Evaluasi Aktivitas Antibakteri terhadap Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium acnes*. Sinteza. 2023 Aug 28;3(2):55–65.
  58. Hasanah N, Novian DR. Daya Hambat Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat (*Propionibacterium acnes*). Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi. 2020 Feb 11;9(1):46.
  59. Darnengsih D, Mustafiah M, Sabara Z, Munira M, Rezki D, Zulhulaifa NU. Pembuatan Ekstrak Daun Mangga Dengan Cara Ekstraksi Soxhlet Sebagai Penghambat Pertumbuhan Bakteri Patogen Khususnya *Escherichia Coli*. Journal Of Chemical Process Engineering. 2018 Jul 5;3(1):1.
  60. Hidayat R, Patricia Wulandari. Methods of Extraction: Maceration, Percolation and Decoction. Eureka Herba Indonesia. 2021 Mar 15;2(1):73–9.
  61. Abubakar AR, Haque M. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. J Pharm Bioallied Sci. 2020;12(1):1–10.

62. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin Med*. 2018 Dec 17;13(1):20.
63. Yulianti W, Ayuningtyas G, Martini R, Resmeiliana I. Pengaruh Metode Ekstraksi Dan Polaritas Pelarut Terhadap Kadar Fenolik Total Daun Kersen (*Muntingia calabura* L). *Jurnal Sains Terapan*. 2021 Jul 31;10(2):41–9.
64. Maryam F, Utami YP, Mus S, Rohana R. Perbandingan Beberapa Metode Ekstraksi Ekstrak Etanol Daun Sawo Duren (*Chrysophyllum cainito* L.) Terhadap Kadar Flavanoid Total Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*. 2023 Jun 30;9(1):132–8.
65. Tetti M. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 2014 Sep 11;7(2).
66. Departemen Kesehatan RI Direktorat Jenderal pengawasan Obat dan Makanan Pengawasan Obat Tradisional. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta; 2000.
67. Karigoudar RM, Karigoudar MH, Wavare SM, Mangalgi SS. Detection of biofilm among uropathogenic *Escherichia coli* and its correlation with antibiotic resistance pattern. *J Lab Physicians*. 2019;11(1):17–22.
68. Kırmusaoğlu S. The Methods for Detection of Biofilm and Screening Antibiofilm Activity of Agents. In: *Antimicrobials, Antibiotic Resistance, Antibiofilm Strategies and Activity Methods*. IntechOpen; 2019.
69. Basnet A, Tamang B, Shrestha MR, Shrestha LB, Rai JR, Maharjan R, et al. Assessment of four in vitro phenotypic biofilm detection methods in relation to antimicrobial resistance in aerobic clinical bacterial isolates. *PLoS One*. 2023;18(11):e0294646.
70. Abdel Halim RM, Kassem NN, Mahmoud BS. Detection of Biofilm Producing Staphylococci among Different Clinical Isolates and Its Relation to Methicillin Susceptibility. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Aug 20;6(8):1335–41.
71. Shridhar S, Dhanashree B. Antibiotic Susceptibility Pattern and Biofilm Formation in Clinical Isolates of *Enterococcus* spp. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2019;2019:7854968.
72. Bhakti TS, Porwanti R, Pribadi P, Rahmawati D. Total Plate Number Test at 0.5 McFarland Standard in *Escherichia coli* Culture. *Bioma : Berkala Ilmiah Biologi*. 2024 Jan 5;25(2):94–7.

73. Salni D, Sargent M V, Skelton BW, Soediro I, Sutisna M, White AH, et al. Rhodomyrton, an antibiotic from *Rhodomyrtus tomentosa*. *Aust J Chem.* 2002;55(3):229–32.
74. Adeyemo RO, Famuyide IM, Dzoyem JP, Lyndy Joy M. Anti-Biofilm, Antibacterial, and Anti-Quorum Sensing Activities of Selected South African Plants Traditionally Used to Treat Diarrhoea. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:1307801.
75. Macias-Valcayo A, Aguilera-Correa JJ, Broncano A, Parron R, Auñon A, Garcia-Cañete J, et al. Comparative *In Vitro* Study of Biofilm Formation and Antimicrobial Susceptibility in Gram-Negative Bacilli Isolated from Prosthetic Joint Infections. *Microbiol Spectr.* 2022 Aug 31;10(4).
76. Stepanović S, Vuković D, Dakić I, Savić B, Švabić-Vlahović M. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *J Microbiol Methods.* 2000 Apr;40(2):175–9.
77. Sasadara MMV, Wiranata IG. Pengaruh Pelarut dan Metode Ekstraksi terhadap Kandungan Metabolit Sekunder dan Nilai IC50 Ekstrak Umbi Bit (*Beta vulgaris L.*). *Usadha.* 2022 Dec 31;2(1):7–13.
78. Karepu MG, Suryanto E, Momuat LI. Komposisi Kimia Dan Aktivitas Antioksidan Dari Paring Kelapa(*Cocos nucifera*). *Chemistry Progress.* 2020 Jun 5;13(1).
79. Rahmi M, Hilda D. Aktivitas Antimikroba DMSO sebagai Pelarut Ekstrak Alami. *Serambi Biologi.* 2020 Nov;5.
80. Aruperes GY, Pangemanan DHC, Mintjelungan CN. Daya Hambat Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia Steenis*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans*. *e-GiGi.* 2021 Jul 22;9(2):250.
81. Sari I, Choerina R, Hazar S. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar Derajat II pada Kulit Punggung Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Prosiding Farmasi.* 2016;
82. Ramadhanty DA, Lestari YPI, Nashihah S. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Karamuntin (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *JFIOnline | Print ISSN 1412-1107 | e-ISSN 2355-696X.* 2023 Jan 20;15(1):29–42.
83. Anggraeni L, Fakhruddin, Irawan Y. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) Terhadap Kadar Kolesterol Dan Trigliserida Pada Mencit Putih Hiperlipidemia. *JurnalBorneoCendekia.* 2021 Mar;5.

84. Naves P, del Prado G, Huelves L, Gracia M, Ruiz V, Blanco J, et al. Measurement of biofilm formation by clinical isolates of *Escherichia coli* is method-dependent. *J Appl Microbiol*. 2008 Aug;105(2):585–90.
85. Surgers L, Boyd A, Girard PM, Arlet G, Decré D. Biofilm formation by ESBL-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2019 Jan;309(1):13–8.
86. Shadkam S, Goli HR, Mirzaei B, Gholami M, Ahanjan M. Correlation between antimicrobial resistance and biofilm formation capability among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients in Iran. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 Dec 15;20(1):13.
87. Abidah H. Uji Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Daun Murbei Hitam (*Morus nigra* L.) Terhadap Biofilm *Escherichia coli*. 2020;
88. Khotimah A. Uji AKtivitas Ekstrak Daun Murbei Hitam (*Morus nigra* L.) Sebagai Antibiofilm *Klebsiella pneumoniae*. 2020;
89. Taufiq MMJ, Darah I. Antibacterial and Antibiofilm Activities of Crude Extract of *Lasiodiplodia pseudotheobromae* IBRL OS-64 against Foodborne Bacterium, *Yersinia enterocolitica*. *J Pharm Res Int*. 2020 Aug 13;87–102.
90. Walraven CJ, Bernardo SM, Wiederhold NP, Lee SA. Paradoxical antifungal activity and structural observations in biofilms formed by echinocandin-resistant *Candida albicans* clinical isolates. *Med Mycol*. 2014 Feb 1;52(2):131–9.
91. Mathlouthi A, Pennacchiotti E, De Biase D. Effect of Temperature, pH and Plasmids on In Vitro Biofilm Formation in *Escherichia coli*. *Acta Naturae*. 2018;10(4):129–32.
92. Urip SK, Wardani TS, Listyani TA. Perbandingan Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Biji Kopi Hijau dan Sangrai Kopi Robusta terhadap *Staphylococcus aureus*. *Publikasi Penelitian Terapan dan Kebijakan*. 2023 Dec 29;6(2):172–81.
93. Hasibuan R, Dimenta R. Kajian Kandungan Fitokimia Dari Ekstraksi Haramonting (*Rhodomlytus tomentosa*) Sebagai Obat Herbal.
94. Serrano J, Puupponen-Pimiä R, Dauer A, Aura A, Saura-Calixto F. Tannins: Current knowledge of food sources, intake, bioavailability and biological effects. *Mol Nutr Food Res*. 2009 Sep 22;53(S2).
95. Boakye YD. Anti-infective Properties and Time-Kill Kinetics of *Phyllanthus muellerianus* and its Major Constituent, Geraniin. *Med Chem (Los Angeles)*. 2016;6(2).

96. Salim A, Kristanto DF, Subianto F, Sundah JE, Jamaica PA, Angelika T, et al. Phytochemical Screening and Therapeutic Effects of Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Leaves. *Indonesian Journal of Life Sciences* | ISSN: 2656-0682 (online). 2021 Nov 3;3(2):43–55.
97. Liu Y, Ma W, Li M, Wu J, Sun L, Zhao W, et al. Antibacterial and antibiofilm activities of fosfomycin combined with rifampin against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Lett Appl Microbiol*. 2022 Dec 1;75(6):1559–68.
98. Taha M, Abdelbary H, Ross FP, Carli A V. New Innovations in the Treatment of PJI and Biofilms—Clinical and Preclinical Topics. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Sep 20;11(3):380–8.
99. Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015 Mar 4;86(2):147–58.