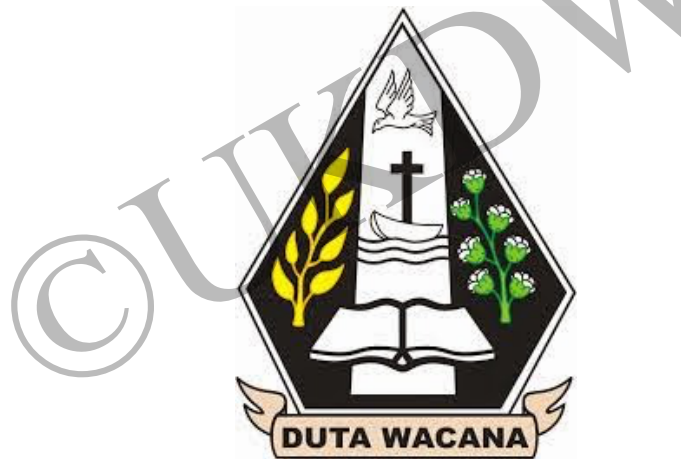


**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG  
(*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) TERHADAP  
PEMBENTUKAN BIOFILM PADA BAKTERI  
*Klebsiella pneumoniae***

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
Pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh:

**WIDYARTI OKTAVIANI**  
**41160102**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA

2020

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Widyarti Oktaviani  
NIM : 41160102  
Program studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM PADA BAKTERI *Klebsiella pneumoniae*”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta  
Pada Tanggal : 13 Agustus 2020

Yang menyatakan,



Widyarti Oktaviani  
NIM. 41160102



## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia*  
(Tenore) Steenis) TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM PADA BAKTERI  
*Klebsiella pneumoniae***

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**Widyarti Oktaviani**

**41160102**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana  
dan dinyatakan DITERIMA

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal 30 Juli 2020

**Nama Dosen**

**Tanda tangan**

1. dr. Maria Silvia M., M.Sc :   
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. M. M. A. Dewi Lestari, M.Biomed :   
(Dosen Pembimbing II)
3. Dr. drg. M. M. Suryani Hutomo, M.D.Sc :   
(Dosen Penguji)

**Yogyakarta, 30 Juli 2020**

**Disahkan oleh:**

  
dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D

Wakil Dekan I bidang Akademik,



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D

dr. Christiane Marlene Sooai, M.Biomed

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia***

**(Tenore) Steenis) TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM PADA**

**BAKTERI**

*Klebsiella pneumoniae*

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.



Yogyakarta, 30 Juli 2020

**WIDYARTI OKTAVIANI**  
**41160102**

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

**Nama** : **WIDYARTI OKTAVIANI**

**NIM** : **41160102**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:


**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia*  
(Tenore) Steenis) TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM PADA  
BAKTERI  
*Klebsiella pneumoniae***

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 30 Juli 2020

Yang menyatakan,



**WIDYARTI OKTAVIANI**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas berkat dan anugerah Tuhan Yang Maha Esa sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan judul “Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) Terhadap Pembentukan Biofilm Pada Bakteri *Klebsiella pneumoniae*” sebagai salah satu syarat untuk memenuhi Sebagian syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta. Penulis menyadari bahwa dalam proses menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini, penulis menerima berbagai bantuan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus, yang secara pribadi menjadi Tuhan dan penolong bagi penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini atas tuntunan-Nya.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana serta jajaran dekanat yang telah memberi ijin dalam pengambilan data penelitian pada proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. Maria Silvia Merry, M.Sc, selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing, memberi semangat dan motivasi kepada penulis selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. MMA. Dewi Lestari, M.Biomed, selaku dosen pembimbing II yang juga telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing, memberi

semangat dan motivasi kepada penulis selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. Dr. drg. Suryani Hutomo, M.D.Sc, selaku Kepala Laboratorium Mikrobiologi Universitas Kristen Duta Wacana sekaligus selaku dosen penguji yang memberi bimbingan, masukan, saran dan kritik untuk membangun Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Jaka Marjono Sp.B, selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing, memberi perhatian, motivasi serta masukan selama masa studi penulis.
7. dr. Teguh Kristian Perdamaian, MPH atas bimbingan dan saran yang diberikan kepada penulis pada proses pengolahan data Karya Tulis Ilmiah ini.
8. Ratna Niansari, S.Si, selaku laboran Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah bersedia membantu dalam mempersiapkan penelitian ini sehingga dapat terlaksana dengan baik.
9. Muri Arisanti, S.Si, selaku laboran Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah bersedia membantu dalam mempersiapkan penelitian ini sehingga dapat terlaksana dengan baik.
10. Eko Abdul Rohman Cucu dan Dwi Aris Winarso, selaku staf pada bagian pengurusan kelaikan etik yang telah sabar membantu penulis dalam pengurusan kelaikan etik pada Karya Tulis Ilmiah ini.

11. Simon Dengan, SE dan Elisabet Rangan Pasalli, S.Pd, selaku kedua orang tua penulis yang senantiasa mendoakan, mendukung dan memotivasi penulis selama proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
12. Delshi Dengan A.md Tra. ATT. III dan Putra Carisma Dengan, selaku kakak dan adik penulis yang senantiasa mendoakan dan menyemangati penulis selama proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
13. Teman-teman satu kelompok penelitian yaitu Dennyke Molle, Ferdinando Kendek dan Vega Laihad yang senantiasa saling mendoakan, menguatkan dan memotivasi satu sama lain serta berjuang bersama dalam proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
14. Sahabat kfc (Dennyke Molle, Umbu Muri Djawa, Yatatik Kartika, Maharani Dyah Kusumastuti, Dewa Ayu Ari Ratna Sandewi, Rambu Imel, Lisa Gosal, Weinny Christi Ephilia) yang telah mendoakan, mendukung dan memberi semangat kepada penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
15. Gianna Graciella Tiurma Tangkilisan, Astria Elfin Parumpa dan Joshua Hariara yang senantiasa menyediakan waktu, membantu, mendoakan dan saling menguatkan serta memotivasi penulis selama proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
16. Saudari rohani penulis (Jean Priskilla Diana Rumere, S.Ked , Yessica Vionna Rahadi, S.Ked, Inda Rebecca Pertiwi Pasaribu, Noviani Mandasari, Jessica Chandra S, Setywanty Layuklinggi, Ade Novita Plaikol, Ginti



Lintang Sinkyatri yang senantiasa memberi dukungan dan doa kepada penulis dalam proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

17. Rekan “Kaktus to” (BPH-Koor PMKK Agape 2018/2019) dan seluruh rekan pelayanan PMKK Agape, yang senantiasa mendoakan penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

18. Sahabat Sangbaine dan OSOK serta teman-teman Matematika dan Sains 1 Smansa Mimika yang telah menyemangati dan mendoakan penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

19. Teman-teman sejawat Costae FK UKDW Angkatan 2016 atas kebersamaan dan dukungannya.

20. Pihak-pihak lain yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih memiliki banyak kekurangan dan kelemahan baik analisis maupun pengkajiannya. Oleh karena itu, segala bentuk saran, kritik dan masukan yang bersifat membangun diperlukan untuk penyempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini. Akhirnya, penulis berharap semoga karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak dan penelitian selanjutnya guna pengembangan ilmu pengetahuan

Yogyakarta, 30 Juli 2020

Penulis



Widyarti Oktaviani

## DAFTAR ISI

|  |             |
|--|-------------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b> .....                           | <b>i</b>    |
| <b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....                       | <b>ii</b>   |
| <b>PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI</b> .....             | <b>iii</b>  |
| <b>LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI</b> ..... | <b>iv</b>   |
| <b>KATA PENGANTAR</b> .....                          | <b>v</b>    |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                              | <b>ix</b>   |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                            | <b>xi</b>   |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                           | <b>xii</b>  |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....                         | <b>xiii</b> |
| <b>ABSTRAK</b> .....                                 | <b>xiv</b>  |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....                       | <b>1</b>    |
| 1.1 Latar Belakang Penelitian.....                   | 1           |
| 1.2 Masalah Penelitian.....                          | 3           |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                           | 4           |
| 1.5 Keaslian Penelitian.....                         | 4           |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....                 | <b>8</b>    |
| 2.1 Tinjauan Pustaka.....                            | 8           |
| 2.1.1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....             | 8           |
| 2.1.2 Resistensi Antibiotik.....                     | 12          |
| 2.1.3 Daun Binahong.....                             | 13          |
| 2.2 Landasan Teori.....                              | 20          |
| 2.3 Kerangka Konsep.....                             | 21          |
| 2.4 Hipotesis.....                                   | 22          |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....               | <b>23</b>   |
| 3.1. Desain Penelitian.....                          | 23          |
| 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....                | 23          |

|                       |   |           |
|-----------------------|---|-----------|
| 3.3.                  | Identifikasi Variabel .....                   | 23        |
| 3.4.                  | Definisi Operasional .....                    | 24        |
| 3.5.                  | Alat dan Bahan .....                          | 25        |
| 3.5.1                 | Alat .....                                    | 25        |
| 3.5.2                 | Bahan .....                                   | 26        |
| 3.6.                  | Cara Kerja .....                              | 26        |
| 3.6.1                 | Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Binahong .....  | 26        |
| 3.6.2                 | Pembuatan Media BHI cair .....                | 27        |
| 3.6.3                 | Pembuatan Larutan Standar 0,5 McFarland ..... | 28        |
| 3.6.4                 | Pengenceran Ekstrak .....                     | 28        |
| 3.6.5                 | Persiapan Kultur Bakteri .....                | 28        |
| 3.6.6                 | Uji Antibiofilm .....                         | 29        |
| 3.7.                  | Alur Pelaksanaan Penelitian .....             | 33        |
| 3.8.                  | Analisis Data .....                           | 34        |
| 3.9.                  | Etika Penelitian .....                        | 34        |
| <b>BAB IV</b>         | <b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>  | <b>35</b> |
| 4.1                   | Hasil .....                                   | 35        |
| 4.2                   | Pembahasan .....                              | 38        |
| <b>BAB V</b>          | <b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>             | <b>43</b> |
| 5.1                   | Kesimpulan .....                              | 43        |
| 5.2                   | Saran .....                                   | 43        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b> | <b>.....</b>                                  | <b>44</b> |
| <b>LAMPIRAN</b>       | <b>.....</b>                                  | <b>49</b> |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 1.1 Keaslian Penelitian .....            | 6  |
| Tabel 3.1 Definisi Operasional .....           | 24 |
| Tabel 4.1 Nilai P Hasil Uji Mann Whitney ..... | 37 |

©UKDW



## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 2.1 Penampakan Koloni <i>K.pneumoniae</i> Pada Media.....   | 9  |
| Gambar 2.2 Proses Pembentukan Biofilm.....   | 10 |
| Gambar 2.3 Stuktur Biofilm .....   | 11 |
| Gambar 2.4 Tanaman Binahong .....  | 15 |
| Gambar 2.5 Kerangka Konsep.....  | 21 |
| Gambar 3.1 Skema Pengisian Bakteri ke dalam 96 Well-plate.....   | 31 |
| Gambar 3.2 Alur Pelaksanaan Penelitian .....   | 33 |
| Gambar 4.1 Grafik Densitas Optik yang Dibaca Dengan Panjang Gelombang<br>595 Berdasarkan Konsentrasi Ekstrak Etanol Daun Binahong..... | 36 |

© UKD W

## DAFTAR LAMPIRAN

|  |    |
|--|----|
| Lampiran 1: Ethical Clearance Penelitian .....                             | 49 |
| Lampiran 2: Sertifikat Tanaman Binahong yang Digunakan pada Penelitian.... | 50 |
| Lampiran 3: Dokumentasi .....  | 51 |
| Lampiran 4: Uji Statistik Menggunakan Komputer .....                       | 53 |
| Lampiran 5: Biodata Penulis .....  | 63 |

© UKDW

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia*  
(Tenore) Steenis) TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM PADA  
BAKTERI *Klebsiella pneumoniae***

Widyarti Oktaviani,<sup>1</sup> Maria Silvia Merry,<sup>2</sup> Dewi Lestari,<sup>3</sup> Suryani Hutomo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana,

<sup>2</sup>Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana,

<sup>3</sup>Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana.

Alamat korespondensi: Fakultas kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana,  
Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Daerah Istimewa Yogyakarta 55224, Indonesia.

Email: [penelitianfk@staff.ukdw.ac.id](mailto:penelitianfk@staff.ukdw.ac.id)

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** *Klebsiella pneumoniae* merupakan salah satu bakteri penyebab berbagai infeksi serius, terutama infeksi nosokomial dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Infeksi nosokomial *K. pneumoniae* didukung oleh adanya pembentukan biofilm dan resistensi terhadap antibiotik, sehingga daun binahong yang telah diketahui memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder sebagai agen antimikroba layak untuk diteliti lebih lanjut.

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol daun binahong dalam menghambat pembentukan biofilm *K. pneumoniae* dan pengaruh peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun binahong terhadap pembentukan biofilm *K. pneumoniae*.

**Metode :** Ekstrak etanol daun binahong dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Pada uji antibiofilm, ekstrak dalam berbagai konsentrasi dipaparkan pada bakteri *K. pneumoniae* dalam *flat bottom 96 well-plate* kemudian diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C dan diwarnai menggunakan kristal violet 1%, lalu dibaca dengan *microplate reader*.

**Hasil :** Terdapat perbedaan signifikan berdasarkan uji *Kruskal Wallis* dengan  $p = 0,000$  ( $\alpha < 0,05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan bila kontrol negatif dibandingkan dengan konsentrasi lainnya pada uji lanjutan *Mann Whitney*, nilai  $p > 0,05$  ( $\alpha < 0,05$ ). Penelusuran lebih lanjut menggunakan uji korelasi non-parametrik *Spearman*, didapatkan  $r = -0,244$  dan  $p = 0,048$ , menunjukkan secara garis besar peningkatan konsentrasi memiliki korelasi dengan penurunan nilai densitas optik.

**Kesimpulan :** Hasil penelitian ini belum dapat disimpulkan sehingga dibutuhkan penelitian lanjutan untuk melihat kemampuan ekstrak etanol daun binahong dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *K. pneumoniae* dan pengaruh peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun binahong terhadap pembentukan biofilm *K. pneumoniae*.

**Kata Kunci:** *Klebsiella pneumoniae*; biofilm; ekstrak etanol daun binahong; infeksi nosokomial, resistensi antibiotic

**EFFECT OF BINAHONG LEAF (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis)  
ETHANOL EXTRACT TO THE FORMATION OF BIOFILM IN  
*Klebsiella pneumoniae***

Widyarti Oktaviani,<sup>1</sup> Maria Silvia Merry,<sup>2</sup> Dewi Lestari,<sup>3</sup> Suryani Hutomo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University,

<sup>2</sup> Microbiology Departement of Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University,

<sup>3</sup> Pharmacology Departement of Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University.

Correspondence address: Faculty of medicine, Duta Wacana Christian University,  
Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Special Region of Yogyakarta 55224, Indonesia.

Email: researchfk@staff.ukdw.ac.id

**ABSTRACT**

**Background:** *Klebsiella pneumoniae* is a bacteria that causes serious infections, especially nosocomial infections with high morbidity and mortality. Nosocomial infections caused by *K. pneumoniae* are promoted by the presence of biofilms and antibiotic resistance. Therefore, binahong leaf which is known to contain secondary metabolite compounds that act as antimicrobial agents is worth of further research.

**Objective:** This study aims to investigate the ability of binahong leaf ethanol extract in inhibiting the biofilm formation of *K. pneumoniae* and to investigate whether the increased concentration of binahong leaf ethanol extract influences the biofilm formation of *K. pneumoniae*.

**Method:** Binahong leaf ethanol extract was made by maceration method using 70% ethanol solvent. The antibiofilm test was carried out by exposing *K. pneumoniae* with various extract concentrations in a 96 well-plate flat bottom and then it was incubated for 24 hours at 37 ° C and it was colored using 1% violet crystal, then it was read with a microplate reader.

**Results:** There was a significant difference based on the Kruskal Wallis test with  $p = 0,000$  ( $\alpha < 0.05$ ), but there was no significant difference when the negative control were compared with the other concentrations in the Mann Whitney follow-up test,  $p > 0.05$  ( $\alpha < 0, 05$ ). Further investigate using Spearman's non-parametric correlation test, obtained  $r = -0,244$  and  $p = 0.048$  and the result showed that in general the increased concentration has a correlation with a decrease in optical density values.

**Conclusion:** The results of this study are inconclusive. Further research is needed to investigate the ability of binahong leaf ethanol extract in inhibiting the biofilm formation of *K. pneumoniae* and the effect of increased concentration of binahong leaf ethanol extracts on the biofilm formation of *K. pneumoniae*.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*; biofilm; binahong leaf ethanol extract; nosocomial infection, antibiotic resistance



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Penelitian

*Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri yang bertanggung jawab terhadap lebih dari 70% infeksi pada manusia (Paula-Ramos, dkk., 2016). Bakteri ini menjadi penyebab infeksi serius pada neonatus, pasien kanker darah serta pasien imunokompromais lainnya (Ahmad, dkk., 2012). Infeksi lain yang disebabkan oleh *K. pneumoniae* berupa infeksi intravaskular, infeksi saluran empedu, peritonitis, meningitis serta infeksi pada luka (Bennett, dkk., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Nur dan Marissa (2015) dengan sampel 57 pasien, melaporkan bahwa bakteri penyebab ulkus diabetik terbanyak kedua ialah *Klebsiella sp.* dengan presentasi 75,4%, setelah bakteri *Staphylococcus sp.*

*Klebsiella pneumoniae* juga menjadi salah satu agen infeksi traktus urinarius, abses hepar serta pneumonia yang dapat dijumpai pada individu dengan imunokompeten (Bennett, dkk., 2015). *Klebsiella pneumoniae* merupakan bakteri tersering yang menjadi penyebab bakteremia akibat infeksi bakteri gram negatif. Angka mortalitas dari bakteremia dan pneumonia akibat *Klebsiella* dapat melebihi 50% (Ahmad, dkk., 2012), tetapi umumnya infeksi yang disebabkan oleh *K. pneumoniae* adalah infeksi nosokomial.

*Klebsiella pneumoniae* merupakan patogen infeksi nosokomial yang menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas tinggi terutama pada unit perawatan intensif, unit perawatan intensif prematur, bangsal anak dan bangsal bedah. Pada

tahun 1983 dan 1991, dilaporkan bahwa *Klebsiella* menjadi 13 agen penyebab dari 145 epidemi nosokomial. *Klebsiella pneumoniae* (yang juga disebut *Klebsiella aerogenes*, menurut *Cowan British classification*) menjadi penyebab yang paling sering pada infeksi nosokomial terutama pada infeksi saluran kemih dan infeksi saluran napas (Bennett, dkk., 2015).

Infeksi nosokomial adalah masalah besar pada rumah sakit di seluruh dunia khususnya yang disebabkan oleh bakteri *multidrug-resistant* (Munita & Arias, 2016). Menurut WHO, grup bakteri yang mengalami *multidrug-resistant* tersebut dikenal dengan ESKAPE yaitu *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* dan spesies *Enterobacter*. Grup bakteri ini merupakan bakteri yang sangat berhubungan dengan infeksi pada pasien di layanan kesehatan yang menggunakan tabung endotrakeal dan kateter saluran kencing (WHO, 2017).

Isolat nosokomial *K. pneumoniae* sering resisten terhadap berbagai antibiotik akibat adanya plasmid yang resisten terhadap beberapa obat. *Klebsiella pneumoniae* merupakan salah satu bakteri paling umum pembawa plasmid yang mengkode *extended-spectrum  $\beta$ -lactamases* (ESBL) dan karbapenemase. Bakteriemia yang disebabkan oleh bakteri strain ini berkaitan dengan tingkat kegagalan pengobatan dan kematian yang lebih tinggi. Adanya gen kromosom yang mengkode *penicillin-specific  $\beta$ -lactamase* menyebabkan semua strain *K. pneumoniae* resisten terhadap Ampisilin (Bennett, dkk., 2015). Selain itu, resistensi terhadap antibiotik dapat terjadi akibat adanya kemampuan *K. pneumoniae* untuk membentuk biofilm yang akan melindungi patogen dari respon imun dan juga

antibiotik (Aljanaby dan Alhasani, 2016). Penelitian yang dilakukan Nirwati, dkk., 2019 menunjukkan bahwa sebagian besar isolat *K. pneumoniae* resistensi terhadap antibiotik dimana sebagian isolat tersebut juga merupakan isolat *K. pneumoniae* dengan kemampuan membentuk biofilm.

Infeksi nosokomial dan resistensi terhadap berbagai antibiotik yang disebabkan oleh kemampuan *K. pneumoniae* membentuk biofilm menjadi masalah. Oleh karena itu, diperlukan usaha pengembangan obat yang berasal dari tanaman yang dapat melawan bakteri agar resistensi terhadap antibiotik dapat dihindari, salah satunya dengan menemukan kemampuan dalam menghambat pembentukan biofilm pada suatu tanaman. Salah satu jenis tanaman yang layak untuk dikembangkan pemanfaatannya sebagai tanaman obat adalah *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis atau yang lebih dikenal dalam masyarakat sebagai tanaman binahong (Utami, dkk., 2015). Secara empiris tanaman binahong digunakan sebagai obat antibakteri dan berkhasiat pada berbagai penyakit termasuk yang disebabkan oleh mikroorganisme. Hampir setiap bagian dari tanaman binahong mengandung zat-zat tertentu yang dapat digunakan sebagai bahan pengobatan herbal salah satunya daun dari tanaman binahong (Sulistiyarsi dan Pribadi, 2018). Penelitian mengenai kemampuan daun binahong dalam menghambat pembentukan biofilm belum pernah dilakukan sehingga penelitian ini baik untuk dilakukan.

## 1.2 Masalah Penelitian

1. Apakah ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dapat menghambat pembentukan biofilm bakteri *Klebsiella pneumoniae*?

2. Apakah peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) berpengaruh terhadap pembentukan biofilm bakteri *Klebsiella pneummoniae*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui kemampuan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *Klebsiella pneumoniae*.
2. Mengetahui pengaruh peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) terhadap pembentukan biofilm bakteri *Klebsiella pneummoniae*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberi data mengenai kemampuan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *Klebsiella pneumoniae*.
2. Memberi data mengenai pengaruh peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) terhadap pembentukan biofilm bakteri *Klebsiella pneummoniae*.

### 1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai kemampuan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *K. pnemoniae* belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian mengenai kemampuan daun Binahong dalam menghambat pertumbuhan bakteri *E.coli* secara *in vivo* telah dilakukan oleh Darsana, dkk., 2012 menunjukkan adanya kemampuan daun



binahong dalam menghambat pertumbuhan bakteri yang ditandai dengan terbentuknya daya hambat. Penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati dan Bintari, 2014 menunjukkan aktivitas antibakteri ekstrak daun binahong terhadap bakteri *Bacillus cereus* dan *Salmonella enteritidis* memberikan hasil semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka semakin tinggi pula daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri. Penelitian yang dilakukan oleh Permatasari, dkk., 2016 dengan metode *Microtiter Plate Biofilm Assay* dengan dosis ekstrak daun cincau hijau 0.29 mg/ml, 0.33 mg/ml, 0.40 mg/ml, 0.50 mg/ml, 0.67 mg/ml menunjukkan hasil Peningkatan dosis akan mempengaruhi penurunan biofilm yang ditunjukkan penurunan *Optical Density*. Penelitian oleh Sánchez, dkk., 2016 mengenai aktivitas antibakteri dan antibiofilm ekstrak metanol beberapa tanaman terhadap 5 bakteri yang menjadi penyebab tersering infeksi nasokomial yang salah satunya adalah *K. pneumoniae* menunjukkan hasil adanya aktivitas antibiofilm pada *E. coli* dan *S. aureus*, aktivitas antibiofilm dipengaruhi oleh dosis dimana aktivitas antibiofilm terbaik pada konsentrasi 75% dari dosis letal. Penelitian yang dilakukan oleh Maharani, dkk., 2018 mengenai efek antibakteri infus daun binahong pada bakteri berpigmen hitam seperti *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* memberikan hasil bahwa bakteri berpigmen hitam sensitif terhadap infus daun binahong pada konsentrasi >50%. Beberapa penelitian tersebut menjadi acuan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai khasiat dari daun binahong melawan bakteri khususnya *K. pneumoniae* sehingga dapat menambah pengetahuan dan menjadi bukti ilmiah. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah bahan yang digunakan yaitu ekstrak etanol daun binahong dan jenis bakteri yaitu *K.*

*pneumoniae*, metode yang digunakan serta variabel yang diteliti. Penelitian sebelumnya dirangkum dalam Tabel 1.1.

Table 1. 1 Keaslian Penelitian

| Penelitian   | Judul   | Metode  | Hasil   |
|--|---|---|---|
| I Gede Oka Darsana, I Nengah Kerta Besung, Hapsari Mahatmi, 2012 | Potensi Daun Binahong ( <i>Anredera cordifolia</i> (Tenore) Steenis) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri <i>Escherichia Coli</i> secara In Vitro | Difusi kertas cakram kosong dengan konsentrasi 0%; 25%; 50%; 75%; 100% kemudian di analisis secara statistik dengan Uji Analisis Ragam  | Perasan daun binahong memberikan pengaruh yang sangat nyata ( $P < 0,01$ ) terhadap pertumbuhan bakteri <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 dengan terbentuknya daya hambat di sekitar kertas cakram yang berisi perasan daun binahong |
| Fahmi Rahmawati, Siti Harnina Bintari, 2014                      | Studi Antibakteri Sari Daun Binahong ( <i>Anredera cordifolia</i> ) Terhadap Pertumbuhan <i>Bacillus cereus</i> dan <i>Salmonella enteritidis</i> | Difusi kertas cakram Kirby-Bauer dengan analogi pengukuran diameter zona hambat yang dilakukan secara <i>in vitro</i> . Konsentrasi yang digunakan 25%, 50%, 75%, dan 100% dengan pelarut akuades steril dan digunakan antibiotik kotrimoksazol sebagai kontrol positif | Konsentrasi yang semakin tinggi memiliki daya hambat lebih tinggi yang dapat dilihat dari terbentuknya zona hambat dengan diameter lebih besar  |
| Dimes Permanasari, Elly  | Aktivitas Ekstrak Daun Cincau Hijau ( <i>Cyclea Barbata</i> )   | <i>Microtiter Plate Assay</i> dengan dosis  | Peningkatan dosis akan mempengaruhi penurunan biofilm   |

|                                  |   |   |   |   |
|----------------------------------|---|---|---|---|
| Nurus Sakinah, Ali Santosa, 2016 | <i>Miers</i> )<br>Penghambat Pembentukan Bakteri <i>Salmonella Typhi</i>  | Sebagai Biofilm                           | ekstrak daun cincau hijau 0.29 mg/ml , 0.33 mg/ml, 0.40 mg/ml, 0.50 mg/ml, 0.67 mg/ml                                     | yang ditunjukkan penurunan densitas optik   |
| Eduardo Sánchez, dkk, 2016       | Aktivitas Antibakteri dan Ekstrak Metanol terhadap Mikroorganisme Nosokomial  | Antibakteri Antibiofilm Tumbuhan terhadap | Metode 96-well polystyrene flatbottom plates, dengan konsentrasi (75, 50, and 25% dari MBC) yang ditentukan sebelumnya    | Penghambatan pembentukan biofilm didapatkan pada konsentrasi (75%, 50%, dan 25% dari MBC) ekstrak tanaman. Pengurangan pembentukan biofilm terbaik diamati pada konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi (75% MBC) |
| E. S. Maharani, dkk, 2018        | Efek antibakteri dari infus daun binahong ( <i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis) terhadap bakteri berpigmen hitam |   | Difusi cakram kosong dengan dua percobaan dilakukan untuk setiap konsentrasi infus daun binahong (50%, 65%, 80%, dan 95%) | Bakteri berpigmen hitam sensitif terhadap infus daun binahong. Infus ini dapat menghambat pertumbuhan bakteri pada konsentrasi > 50%  |

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil penelitian menunjukkan bahwa:

1. Ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *K. pneumoniae* belum dapat disimpulkan sehingga dibutuhkan penelitian lanjutan.
2. Pengaruh peningkatan konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap pembentukan biofilm bakteri *K. pneumoniae* belum dapat disimpulkan.

#### 5.2 Saran

1. Dilakukan penyaringan ekstrak terlebih dahulu sebelum dilakukan perlakuan pada bakteri untuk menghindari terbentuknya endapan pada dasar sumuran.
2. Dilakukan pengukuran kadar air dan mutu ekstrak lainnya.
3. Dilakukan pengulangan penelitian karena hasil yang belum dapat disimpulkan akibat berbagai kekurangan saat pelaksanaan penelitian.
4. Dilakukan skrining fitokimia terlebih dahulu untuk mengetahui kandungan senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol daun binahong jika diperlukan.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, T. A., Haroun, M., Hussein, A. A., Ashry, E. S. H. E., El-Sayed, L. H., 2012. Development of a new trend conjugate vaccine for the prevention of *Klebsiella pneumoniae*. *Infectious Disease Reports* , Volume 4, pp. 128-133.
- Aljanaby, A. A. J., Alhasani, A. H. A., 2016. Virulence factors and antibiotic susceptibility patterns of multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae* isolated from different clinical infections. *African Journal of Microbiology Research*, 10(22), pp. 829-843.
- Amalia, A., Sari, I., Nursanty, R., 2017. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Prosiding Seminar Nasional Biotik* , pp. 387-391.
- Andayani, R., Mubarak, Z., Rinanda, D. R., 2016. Aktivitas Antibakteri Tepung Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) Terhadap *Enterococcus Faecalis* Secara In Vitro. *J Syiah Kuala Dent Soc*, 1(2), pp. 201-210.
- Anomin, 2019. *Plantamor*. [Online] Available at: Kingdom: Plantae Subkingdom: Tracheobionta Superdivisi: Spermatophyta Divisi: Magnoliophyta Kelas: Magnoliopsida Subkelas: Hamamelidae Ordo: Caryophyllales Famili: Basellaceae Genus: Anredera Spesies: Anredera cordifolia (Ten.) Steenis [Accessed 3 October 2019].
- Apondi, O. E., Oduor, O. C., Gye, B. K., Kipkoech, M. K., 2016. High Prevalence Of Multi-Drug Resistant *Klebsiella Pneumoniae* In A Tertiary Teaching Hospital In Western Kenya. *Afr J Infect Dis*, 10(2), pp. 89-95.
- Arjuna, A., Pratama, W. S., Sartini, Mufidah, 2018. An initial study on anti-biofilm activity of green tea dan black tea extracts on *Streptococcus mutans* via mictotiter plate assay. *Galenika Journal of Pharmacy 2018*, 4(1), pp. 44-49.
- Atlas, R. M., 2010. *Handbook of Microbiological Media*. 4 edition ed. Kentucky, USA: CRC Press.
- Baskoro, D., S., Purwoko B., 2011. Pengaruh bahan perbanyakan tanaman dan jenis pupuk organik terhadap pertumbuhan tanaman 110 binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis. *J. Hort. Indonesia*, 2(1), pp. 6-13.

- Bennett, J. E., Dolin, R., Blaser, M. J., 2015. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunder Elsevier.
- Cherry, J., Demmler-Harrison, G. J., Kaplan, S. L., Steinbach, W. J., Hotez, P. J., 2017. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8th Edition ed. Philadelphia: Elsevier.
- Cobrado, L., Azevedo, M. M., Silva-Dias, A., Ramos, J. P., Pina-Vaz, C., Rodrigues, A. G. 2012. Cerium, Chitosan and Hamamelitannin as Novel Biofilm Inhibitors?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(2), pp. 1159-1162.
- Darsana, I. G. O., Besung, I. N. K., Mahatmi, H., 2012. Potensi Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Tenore) Steenis) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Escherichia Coli secara In Vitro. *Indonesia Medicus Veterinus* , 1(3), p. 337 – 351.
- Do, Q. D., Angkawijaya, A. E., Tran-Nguyen, P. L., Huynh, L. H., Soetaredjo, F. E., Ismadji, S., Ju, Y., 2014. Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. *Journal of food and drug analysis* , Volume 22, pp. 296-302.
- Dusane, D. H., Hosseinidoust, Z., Asadishad, B., Tufenkji, N., 2014 . Alkaloids Modulate Motility, Biofilm Formation and Antibiotic Susceptibility of Uropathogenic Escherichia coli. *Plos One*, 9(11).
- Endarini, L. H., 2016. *Farmakognisi dan Fitokimia*. 1 ed. Jakarta: Pusdik SDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Garmana, A. N., Sukandar, E. Y., Fidrianny, I. 2014. Activity Of Several Plant Extract Against Drug- Sensitive And Drug-Resistant Microbes. *Procedia Chemistry* (13), pp. 164-169.
- Ghosh, A., Jayaraman, N., Chatterji, D., 2020. Small-Molecule Inhibition of Bacterial Biofilm. *ACS Omega*, 5(7), p. 3108–3115.
- Joshi, D. R., Adhikari, N., 2019. An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 28(3), pp. 1-18.
- Kartika, G. R. A., Andayani, S., Soelistyowati, 2016. Potensi Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Sebagai Penghambat Bakteri *Vibrio harveyi*. *Journal of Marine and Aquatic Sciences* , 2(2), pp. 49-53.
- Kining, E., Falah, S., Nurhidayat, N., 2016. The In Vitro Antibiofilm Activity of Water Leaf Extract of Papaya (*Carica papaya* L.) against *Pseudomonas aeruginosa*. *Current Biochemistry* , 2(3), pp. 150 - 163.

- Lee, J., Regmi, S. C., Kim, J., Cho, M. H., Yun, H., Lee, C., Lee, J., 2011. Apple Flavonoid Phloretin Inhibits *Escherichia coli* O157:H7 Biofilm Formation and Ameliorates Colon Inflammation in Rats. *Infection And Immunity* , 79(12), pp. 4819–4827.
- Lestari, D. R. S., Soegianto, L., Hermanu, L. S., 2017. Potensi Antibakteri Dan Antibiofilm Ekstrak Etanol Bunga Bintaro (*Cerbera Odollam*) Terhadap *Staphylococcus Aureus* Atcc 6538. *Journal Of Pharmacey Science And Practice I* , 4(1), Pp. 30-35.
- Li, B., Zhao, Y., Liu, C., Chen, Z., Zhou, D., 2014 . Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiol*, 9(9), p. 1071–1081.
- López, D., Vlamakis, H., Kolter, R., 2010. Biofilms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, Volume 2.
- Lu, L., Hu, W., Tian, Z., Yuan, D., Yi, G., Zhou, Y., dkk. 2019. Developing natural products as potential anti-biofilm agents. *Chinese Medicine*, 14(11), pp. 1-17.
- Luginda, R. A., Lohita, B., Indriani, L., 2018. Pengaruh Variasi Konsentrasi Pelarut Etanol Terhadap Kadar Flavonoid Total Daun Beluntas (*Pluchea Indica* (L.)Less) Dengan Metode Microwave – Assisted Extraction (Mae). *Jurnal Online Mahasiswa Bidang-Farmasi*, 1(1).
- Maharani, E. S., Puspitawati, R., Gunawan, H. A., 2018. Antibacterial effect of binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) leaf infusion against black pigmented bacteria. *Journal of Physics: Conference Series*.
- Manner, S., Skogman, M., Goeres, D., Vuorela, P., Fallarero, A. 2013. Systematic Exploration of Natural and Synthetic Flavonoids for the Inhibition of *Staphylococcus aureus* Biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 14, pp. 19434-19451.
- Mukhriani, 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7(2), Pp. 361-367.
- Munita, J. M., Arias, C. A., 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*, 4(2).
- Najib, A., Malik, A., Ahmad, A. R., Handayani, V., Syarif, R. A., Waris, R., 2016. Standarisasi Ekstrak Air Daun Jati Belanda Dan Teh Hijau. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2), Pp. 241-245.
- Nirwati, H., Sinanjung, K., Fahrnunissa, F., Wijaya, F., Napitupulu, S., Hati, V. P., dkk., 2019. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesi. *BMC Proceedings* , 13(11)

- Nisfiyanti, Y., 2012. Sistem Pengobatan Tradisional (Studi Kasus di Desa Juntinyuat, Kecamatan Juntinyuat, Kabupaten Indramayu). *Patanjala*, Volume 4, pp. 129-140.
- Nitisapto M, Siradz S. A., 2005. Evaluasi Kesesuaian Lahan Untuk Pengembangan Jahe Pada Beberapa Daerah Di Jawa Tengah Dan Jawa Timur. *Ilmu Tanah dan Lingkungan*, 5(2), pp. 15-19.
- Noviyanti, 2016. Pengaruh Kepolaran Pelarut Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Jambu Brazil Batu (*Psidium Guineense* L.) Dengan Metode DPPH. *Jurnal Farmako Bahari*, 7(1), Pp. 29-35.
- Nur, A., Marissa, N., 2016. Gambaran Bakteri Ulkus Diabetikum di Rumah Sakit Zainal Abidin dan Meuraxa Tahun 2015. Volume 44, pp. 187-196.
- Paju, N., Yamlean, P. V. Y., Kojong, N., 2013. Uji efektivitas salep ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(1), pp. 51-61.
- Paula-Ramos, L., Santos, C. E. R., Mello, D. C. R., Theodoro, L. N., Oliveira, F. E. D., Brito, G. N. B., dkk, 2016. *Klebsiella pneumoniae* Planktonic and Biofilm Reduction by Different Plant Extracts: In Vitro Study. *The Scientific World Journal*.
- Permanasari, D. A., Sakinah, E. N., Santosa, A., 2016. Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers) sebagai Penghambat Pembentukan Biofilm Bakteri *Salmonella typhi*. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 2(2), pp. 24-27.
- Rabin, N. et al., Rabin, N., Zheng, Y., Opoku-Temeng, C., Du, Y., Bonsu, E., Sintim, H., 2015 . Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Medicinal Chemistry*, 7(4), p. 493–512.
- Rahmawati, F., Bintari, S. H., 2014. Studi Aktivitas Antibakteri Sari Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Terhadap Pertumbuhan *Bacillus cereus* dan *Salmonella enteritidis*. *Unnes Journal of Life Science*, 3(2), pp. 103-111.
- Rimporok, S., Kepel, B. J., Siagian, K. V., 2015. Uji Efektivitas Ekstrak Daub Binahong (*Anredera Cordifolia* Steenis) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* Secara In Vitro. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, Volume 4, pp. 2302-2493.
- Romadanu, Rachmawati, S. H., Lestari, S. D., 2014. Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Lotus (*Nelumbo Nucifera*). *Fishtech*, 3(1), Pp. 1-7.

- Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G., Tiwaria, V., 2018. Strategies For Combating Bacterial Biofilms: A Focus On Anti-Biofilm Agents And Their Mechanisms Of Action. *Virulence*, 9(1), pp. 522–554.
- Sánchez, E., Morales C. R., Castillo, S., Leos-Rivas, C., García-Becerra, L., Martínez, D. M. O., 2016. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Methanolic Plant Extracts against Nosocomial Microorganisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Sulistiyarsi, A., Pribadi, N. W., 2018. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (ten.) Steenis) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Pharmaceutical Science and Medical Research* , 1 (1), pp. 2614-6118.
- Stürchler, D., 2016. *Klebsiella* and Klebs the person behind the name. *Travel Medicine and Infectious Disease*, Volume 14, p. 654.
- Susetya, D., 2012. *Khasiat & Manfaat Daun Ajaib Binahong*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Utami, H. F., Hastuti, R. B., Hastuti, E. D., 2015. Kualitas Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) pada Suhu Pengeringan Berbeda. *Jurnal Biologi*, Volume 4, pp. 51-59.
- Venkatesan, G. K., Kuppusamy, A., Devarajan, S., Kumar, A. K. K., 2019 . Review On Medicinal Potential Of Alkaloids And Saponins. *Pharmacology Online*, Volume 1, pp. 1-20.
- Veronita, F., Wijayati, N., Mursiti, S., 2017. Isolasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Daun Binahong serta Aplikasinya sebagai Hand Sanitizer. *Indonesian Journal of Chemical Science* , 6(2).
- WHO, 2017. *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. [Online]  
Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>  
[Accessed 29 10 2019].
- WHO, 2017. *What is antimicrobial resistance?*. [Online]  
Available at: <https://www.who.int/features/qa/75/en/>  
[Accessed 15 10 2019].
- WHO, 2014. *Antimicrobial Resistance Global Report On Surveillance*. [Online]  
Available At:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=517a709307411bafcb45277c86254c39?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=517a709307411bafcb45277c86254c39?sequence=1)  
[Accessed 2 Juli 2020].