

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETHANOL BIJI BUAH PINANG (*ARECA CATECHU L.*) TERHADAP PERTUMBUHAN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SECARA *IN VITRO*

Miftakhul Baiti¹, Lipinwati², Solha Elrifda²

¹Mahasiswa Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

²Dosen Mahasiswa Program studi Kedokteran, FKIK Universitas Jambi

Email : miftakhulbaiti@gmail.com

ABSTRACT

Background: *Infectious disease is known as a global concern because of the irrational, excessive and long term use of antibiotics especially in Staphylococcus aureus infection. The unnecessarily use of antibiotics can creat a resistance issue such as MSSA, MRSA, VISA and VRSA. So as a new alternative that is being developed in medicine, herbal plants are used. Areca nut (Areca catechu. L) is a herbal plant that is found in Indonesia, especially in Province of Jambi, betel nut is one of the best in the world. The aim of this study are to investigate phytochemical components and inhibition effect Staphylococcus aureus ATCC 25923 using dry ethanol extract of betel nuts at concentrations 20%, 30%, 40% and 50% in vitro.*

Method: *Antibacterial sensitivity tests against Staphylococcus aureus ATCC 25923 were performed using dry ethanol extract of betel nuts (Areca catechu. L) with various concentrations on each group. Group I is treated nut with a concentration of 20%, Group II with a concentration of 30%, Group III with a concentration of 40%, Group IV with a concentration of 50%, the group V as a negative control (distilled) and group VI as a positive control that was given amoxicillin clavulanate 30µg. Then the inhibitory effects of these treatments are measeure and classified by the Davis and Stout classification in 1971. The data analysis began with Saphiro Wilk test and then with levent test statistic. Because distributed data is not normal, the analysis continued with Kruskal Wallis test and Post Hoc test.*

Results: *Results of this study showed that the ethanol extract of betel nuts can inhibit the growth of S. aureus, which is a concentration of 20% with a diameter of 13,63mm, concentration of 30% with a diameter of 15mm, concentration of 40% with a diameter of 15,5mm, concentration of 50% with a diameter of 14,7mm compared to the positive control 30µg amoxicillin clavulanate in inhibiting the growth of S. aureus with a diameter of 34,25mm.*

Conclusion: *The ethanol extract of betel nuts can inhibit the growth of Staphylococcus aureus in vitro. Areca seed extract with concentration of 40% is the optimum concentration to inhibit the growth of Staphylococcus aureus.*

Keywords: *Staphylococcus aureus, Areca catechu. L, Sensitivity Test.*

ABSTRAK

Latar Belakang : Penyakit infeksi merupakan masalah yang menjadi perhatian global, oleh karena penggunaan antibiotik yang irasional, berlebihan dan dalam jangka waktu yang lama, terurama infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. Hal ini dapat menimbulkan masalah baru resistensi antibiotik seperti MSSA, MRSA, VISA dan VRSA. Maka sebagai alternatif baru yang sedang dikembangkan dalam pengobatan yaitu dengan menggunakan tanaman herbal. Pinang (*Areca catechu. L*) merupakan tanaman

herbal yang banyak ditemukan di Indonesia terutama Propinsi Jambi, pinang ini merupakan salah satu pinang terbaik di dunia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui komponen fitokimia dan daya hambat ekstrak ethanol biji buah pinang terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 secara in vitro pada konsentrasi 20%, 30%, 40% dan 50%.

Metode : Ekstrak ethanol biji buah pinang kering (*Areca catechu. L*) dilakukan uji sensitifitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan berbagai konsentrasi pada masing – masing kelompok. Kelompok I yaitu perlakuan pinang dengan konsentrasi 20%, kelompok II dengan konsentrasi 30%, kelompok III dengan konsentrasi 40%, kelompok IV dengan konsentrasi 50%, kelompok V sebagai kontrol negatif (Aquades) dan kelompok VI sebagai kontrol positif dengan diberikan Amoksisilin Klavulanat 30µg. Kemudian diukur efek inhibisi dari perlakuan tersebut dan digolongkan berdasarkan penggolongan *Davis and Stout* 1971. Analisis data diawali dengan uji *Saphiro-Wilk* dan dilanjutkan dengan uji *Levene*, oleh karena data terdistribusi tidak normal maka dilakukan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Post Hoc*.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak ethanol biji buah pinang dapat menghambat pertumbuhan *S. aureus*, yaitu konsentrasi 20% dengan diameter 13,63mm, konsentrasi 30% dengan diameter 15mm, konsentrasi 40% dengan diameter 15,5mm, konsentrasi 50% dengan diameter 14,7mm. Terdapat pengaruh *Areca catechu. L* dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Kesimpulan : Ekstrak ethanol biji buah pinang dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara in vitro. Konsentrasi ekstrak biji buah pinang 40% merupakan konsentrasi optimum dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

Kata Kunci : *Staphylococcus aureus*, *Areca catechu. L*, Uji Sensitifitas.

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih merupakan masalah yang menjadi perhatian global. Salah satu penatalaksanaan penderita penyakit infeksi adalah dengan pengobatan antibiotik. Tetapi tidak sedikit antibiotik digunakan secara irasional, berlebihan dan dalam jangka waktu yang lama. Hal ini menimbulkan masalah baru yaitu penurunan efek terapi dan meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) 2015 menyatakan bahwa saat ini resistensi antimikroba merupakan keprihatinan global, penatalaksanaan infeksi oleh mikroorganisme yang

resisten mengakibatkan kegagalan terapi dengan menggunakan obat standar, sehingga penyakit menjadi berkepanjangan, pengeluaran biaya pengobatan semakin tinggi dan resiko kematian. Dalam *Global Report on Surveillance* menunjukkan bahwa angka infeksi bakteri yang resisten tertinggi di Asia Tenggara adalah kelompok bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu resisten terhadap *Methicillin* disebut, *Methicillin Resistant Staphilococcus aureus* (MRSA).^{1,2}

S. aureus merupakan flora normal sekaligus kuman patogen utama pada manusia. Bakteri ini dapat

menyebabkan berbagai macam infeksi serius yang terjadi di komunitas maupun di rumah sakit. Data yang diperoleh dari hasil survei *Centers for Disease Control (CDC) and Prevention* menunjukkan bahwa angka kejadian infeksi oleh *S. aureus* meningkat cepat dalam kurun waktu 20 tahun terakhir. Permasalahan mengenai resistensi *S. aureus* saat ini menjadi semakin kompleks dengan adanya MRSA, *Methicillin Sensitive S. aureus* (MSSA), *Vancomycin Intermediate S. Aureus* (VISA) dan *Vancomycin Resistance S. Aureus* (VRSA) terhadap antibiotik. Prevalensi MRSA di Asia Tenggara sangat bervariasi, mulai dari 0% di Laos, 7% di Filipina, 25% di Malaysia, hingga 39% di Singapura.^{3,4}

Persoalan antibiotik di Indonesia juga menjadi masalah yang cukup pelik, hal ini dilaporkan oleh Kemenkes RI 2015, bahwa meningkatnya angka kematian pada komunitas maupun rumah sakit, seperti meninggal karena serangan jantung, stroke, pneumonia jika dilacak lebih lanjut pada rekam medik ternyata diakibatkan meningkatnya Anti Mikrobial Resisten (AMR). Dalam laporan AMR di Indonesia tahun 2000-2004 membuktikan bahwa sudah ditemukan bakteri MRSA dan bakteri penghasil ESBL (*Extended Spectrum Beta Lactamases*).⁵

Semakin meningkatnya permasalahan infeksi bakteri *S. aureus* dan resisten terhadap antibiotik di Indonesia. Berbagai upaya pencegahan, pengobatan dan terapi telah banyak dilakukan untuk mengurangi permasalahan infeksi bakteri *S. aureus* dan resisten terhadap antibiotik. Alternatif baru yang sedang terus diteliti dan dikembangkan adalah pengobatan menggunakan tanaman herbal atau tanaman obat. Pemanfaatan tanaman obat dianggap sebagai salah satu media pengobatan yang lebih mudah dan murah untuk diterapkan. Nilai manfaatnya yang tinggi serta efek samping yang relatif lebih kecil hal ini mendorong berkembangnya terapi herbal di masyarakat. WHO merekomendasikan penggunaan obat tradisional dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama penyakit kronis, penyakit degeneratif dan keganasan. WHO juga mendukung upaya meningkatkan keamanan dan khasiat obat tradisional. Selain itu, dalam laporan Amit *et al.* (2015) menyatakan bahwa menurut WHO lebih dari 80% populasi dunia mempercayakan obat tradisional sebagai kebutuhan utama dalam menjaga kesehatan.^{6,7}

Pinang (*Areca catechu L.*) termasuk famili Palmaceae yang dimanfaatkan

sebagai bahan penyegar sampai bahan baku industri farmasi. Dalam beberapa laporan menyatakan bahwa pinang memiliki banyak khasiat medis, diantaranya disebutkan bahwa pinang memiliki efek terapi seperti antihelmintes, anti-oksidan, antihipertensi, antimikrobia, antidepresan, anti-HIV, penyembuh luka, hipoglikemia, memberikan sensasi bahagia, menghangatkan tubuh, meningkatkan sekresi keringat dan air liur, meningkatkan libido, meningkatkan kewaspadaan dan kemampuan kerja.^{6,8}

Pinang tersebar di semua wilayah Indonesia, namun penyebaran terbesar dan sekaligus sebagai daerah pengekspor biji pinang terdapat di pulau Sumatera, yaitu Propinsi Aceh dan Propinsi Jambi. Propinsi Jambi sebagai sentra penyebaran pinang terbesar di Indonesia dan menurut laporan Yos (2016) pinang di Propinsi Jambi merupakan salah satu pinang terbaik didunia karena memiliki kadar air rendah dibawah 6%, hal ini menjadi peluang yang baik dalam memanfaatkan dan mengembangkan pinang sebagai tanaman obat.^{8,9,10}

Penelitian mengenai biji pinang (*Areca catechu L.*) sudah banyak dilakukan, seperti dalam penelitian Jaiswall *et al.* (2011) bahwa pada biji pinang (*Areca catechu L.*) senyawa yang diduga memiliki khasiat antibakteri

adalah alkaloid, flavonid dan tanin. Pada penelitian Chin *et al.* (2013), bahwa ekstrak biji buah pinang dapat menghambat bakteri *Salmonella typhosa* secara efektif pada konsentrasi ekstrak 50% dan bakteri *Salmonella non typhosa* efektif pada konsentrasi 70%. Penelitian Amudhan *et al.* (2012) ekstrak *Areca catechu L* dapat menghambat pertumbuhan organisme pada air liur, yang dikultur dari air liur setelah mengunyah pinang rebus. Penelitian Alby *et al.* (2014) melaporkan bahwa ekstrak kering dari biji buah pinang dengan dosis 500µg/ml dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Klebsiela* dan *Pseudomonas aeruginosa* secara efektif.^{11,12,13}

Pada penelitian kali ini penulis tertarik untuk meneliti “Pengaruh pemberian ekstrak biji buah pinang (*Areca catechu L.*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara *in vitro*” dengan membandingkan zona inhibisi ekstrak biji buah pinang pada konsentrasi 20%, 30%, 40% dan 50%.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian eksperimental jenis laboratorium dengan desain penelitian *post test design group*. Pada penelitian eksperimental dilakukan dengan memberikan perlakuan berupa ekstrak biji buah pinang (*Areca catechu*

L.) dalam berbagai konsentrasi terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, untuk kemudian mempelajari efek inhibisi dari perlakuan tersebut, subjek penelitian dibagi kedalam empat kelompok perlakuan dan dua kelompok kontrol.¹⁴ Penelitian ini dilaksanakan di dua Laboratorium, yaitu: Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan dan Laboratorium Sains dan Teknologi (SAINTEK) Universitas Jambi dimulai dari bulan Juli - Desember 2016.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah koloni bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 yang didapatkan dari Laboratorium Biomedik Universitas Indonesia. Besar sampel dihitung dengan rumus *federer* yaitu $(n-1) (t-1) \geq 15$. Dari hasil perhitungan diperoleh nilai $n \geq 4$, artinya pada setiap kelompok dilakukan pengulangan minimal 4 kali.¹⁵

Definisi operasional pada penelitian ini yaitu: Uji Fitokimia Ekstrak biji pinang, Uji pendahuluan ekstrak biji buah pinang dan uji sensitivitas antibakteri secara in vitro.

Data yang berupa diameter zona inhibisi dianalisis secara statistic, diawali dengan uji *Saphiro-Wilk* untuk menentukan data tersebut terdistribusi normal atau tidak. Kemudian uji *Levent's* untuk menentukan varian homogen atau

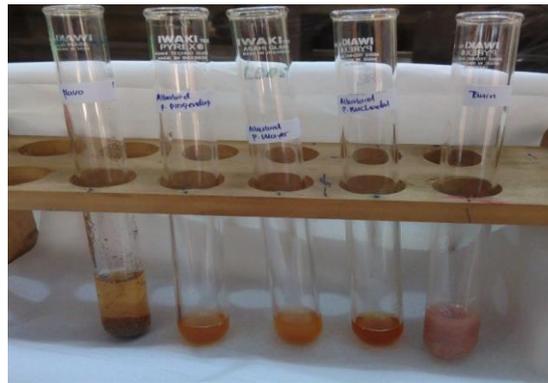
tidak. Oleh karena data yang diperoleh tidak normal maka dilakukan uji non parametrik yaitu *Kruskal-Walls* sebagai alternatif dan uji *post hoc* beda nyata terkecil dengan taraf kepercayaan 95%^{14,16}

HASIL

Penelitian mengenai Pengaruh Pemberian Ekstrak Ethanol Biji Buah Pianang (*Areca catechu. L*) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro diperoleh hasil seperti berikut ini.

1. Komponen *Phytochemical* yang Berperan sebagai Antibakteri pada Biji Buah Pianang (*Areca catechu. L*)

Phytochemical Flavonoid memberikan warna merah kejinggaan ketika ditambahkan serbuk Mg dan HCl dan *Phytochemical* Tanin terbentuk endapan putih setelah diberikan Pb asetat 10%. Pada *Phytochemical* Alkaloid memberikan warna jingga setelah diberikan pereaksi dragendorf, memberikan warna kuning setelah diberikan pereaksi mayer dan memberikan warna coklat kehitaman setelah diberikan pereaksi bouchardat. Perubahan warna ini menunjukkan bahwa pada biji pinang positif terdapat *Phytochemical* Flavonoid, tanin dan alkaloid.



Gambar. 1 Hasil uji fitokimia *Phytochemical* Ekstrak Biji Buah Pinang. Dari kiri berturut-turut: Flavonoid, Alkaloid (dragendorff, mayer, bouchardat) dan tanin.

2. Pengaruh daya hambat ekstrak ethanol biji buah pinang (*Areca catechu. L*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*

Pada kelompok konsentrasi 20% diperoleh rata-rata diameter zona hambat bakteri 13,63 mm, pada kelompok 30% diperoleh rata-rata panjang diameter zona hambat 15

mm, pada kelompok 40% diperoleh rata-rata panjang diameter zona hambat 15,5 mm, pada kelompok 50% diperoleh rata-rata panjang diameter zona hambat 14,7 mm, pada kelompok kontrol positif diperoleh rata-rata panjang diameter zona hambat 34,25 mm, dan pada kelompok kontrol negatif tidak ditemukan zona hambat.

Tabel 1. Diameter zona hambat masing-masing kelompok perlakuan

Pengulangan	Daya Hambat (mm)				K+ (mm)	K- (mm)
	20%	30%	40%	50%		
I	15	16	15	16,5	34	0
II	12,5	15	16	14	35	0
III	13	15,5	16	14	33	0
IV	14	13,5	15	14,5	35	0
Jumlah	54,5	60	62	59	137	0
Rerata	13,63	15	15,5	14,7	34,25	0
Penggolongan (Davis and Stout)	Kuat	Kuat	Kuat	Kuat	Sangat kuat	-

Keterangan:

K + : Kontrol positif (Amoksisilin klavulanat)

K - : Kontrol negatif (Aquades)

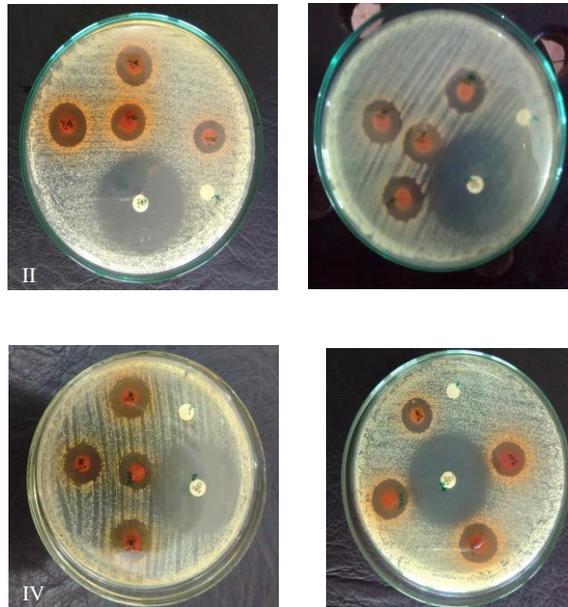
PEMBAHASAN

Staphylococcus aureus ATCC 25923 merupakan bakteri gram positif berbentuk *coccus*, tersusun bergerombol seperti anggur.

Ekstrak kental biji buah pinang (*Areca catechu. L*) yang telah dievaporasi kemudian dikeringkan dan dihaluskan hingga lembut menyerupai garam halus. penggaraman ini bertujuan untuk mencegah dekomposisi senyawa pada ekstrak terutama oleh panas dan

sinar dengan adanya oksigen, selain itu juga memisahkan antara ekstrak dan

pelarut agar memudahkan dalam penimbangan dosis.



Gambar. 2 Hasil uji sensitifitas pengulangan I-IV

Ekstrak yang telah dikeringkan kemudian dilakukan uji fitokimia (Gambar 1) dan diperoleh positif terdapat senyawa alkaloid, flavonoid dan tanin.

Uji daya hambat ekstrak *Areca catechu. L* terhadap pertumbuhan *S. aureus* diawali dengan uji pendahuluan yang bertujuan untuk mengetahui adanya efek daya hambat pada ekstrak biji buah pinang, selanjutnya dilakukan uji sensitivitas dengan membandingkan zona hambat bakteri yang terbentuk antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan ekstrak biji buah pinang konsentrasi 20% (0,2gr/ml), 30% (0,3gr/ml) , 40% (0,4gr/ml) dan 50%

(0,5gr/ml).(Gambar 2.) Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak *A. catechu* memiliki pengaruh dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus*.

Berdasarkan Penggolongan *Davis and Stout* 1971, ke-empat kelompok perlakuan ekstrak biji buah pinang yaitu konsentrasi 20%, 30%, 40% dan 50% tergolong kuat dalam menghambat pertumbuhan bakteri (tabel 1). Hal ini ditunjukkan dengan rata-rata diameter zona hambat memiliki nilai antara 10-20 mm. Ekstrak biji buah pinang pada konsentrasi 40% merupakan konsentrasi optimal.

Pada uji konsentrasi 50% diameter zona hambat yang terbentuk semakin kecil, mestinya semakin tinggi konsentrasi semakin besar zona hambat, hal ini mungkin disebabkan oleh karena pencampuran konsentrasi dengan menggunakan vortek pada konsentrasi 50% lebih sulit untuk diperoleh pencampuran yang homogen, selain itu juga pada larutan uji disimpan didalam lemari es yang digunakan secara bersama-sama dengan peneliti lainnya, sehingga senyawa pada ekstrak ethanol *Areca catechu. L* lebih mudah terdekomposisi oleh cahaya matahari dan udara. Hal ini menjadi faktor perancu pada uji sensitifitas ekstrak ethanol *Areca catechu. L* khususnya pada konsentrasi 50%.

Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Al-Bayati tahun 2016, ekstrak *Areca Nut* dengan metode sumuran dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif yaitu *S. Pyogenes* dan *S. aureus* dari konsentrasi 62,5mg/ml diperoleh zona hambat 6mm dan konsentrasi 500mg/ml diperoleh zona hambat 21 mm, selain itu juga dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif *E. Coli* dengan konsentrasi 500mg/ml diperoleh zona hambat 6mm.¹⁷

Pada penelitian Riva tahun 2013, bahwa uji antibakteri ekstrak biji pinang

terhadap pertumbuhan bakteri pada apusan jerawat dengan metode sumuran mampu menghambat pertumbuhan bakteri *coccus* gram positif secara optimum pada konsentrasi 30% serta bakteri *basil* gram positif dan gram negatif pada konsentrasi 80%. Dan tergolong lemah terhadap pertumbuhan bakteri yang diisolasi pada apusan jerawat.¹⁸

Ekstrak *Areca catechu L* dikatakan dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dikarenakan adanya *phitochemical* pada Biji Buah Pinang seperti : Alkaloid, Flavonoid dan Tanin. Mekanis kerja *phitochemical* Alkaloid adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut. *Phitochemical* Flavonoid bekerja dengan cara mengganggu aktivitas transpeptidase peptidoglikan sehingga pembentukan dinding sel terganggu dan sel akan mengalami lisis, dan *phitochemical* Tanin bekerja dengan cara mendenaturasi protein yang terdapat pada dinding sel.¹⁸

KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini memiliki keterbatasan, terdapat beberapa kendala yang merupakan hambatan penelitian ini, antara lain:

Pembuatan ekstrak biji buah pinang perlu dilakukan penjemuran biji buah pinang dibawah terik matahari terlebih dahulu, biji buah pinang yang telah dijemur terjadi penjamuran, sehingga peneliti menggunakan biji buah pinang segar yang dihaluskan menggunakan blender dan langsung dilakukan maserasi.

Pada penelitian membutuhkan kesiapan alat (*Densi check*) dan bahan (*S. aureus*, media MHA, BA dan NA) yang membutuhkan waktu cukup lama oleh karena alat yang digunakan berada di tempat yang berbeda serta bahan yang digunakan bukan bahan umum yang mudah diperoleh, sehingga peneliti harus mencari waktu yang tepat untuk dapat melangsungkan penelitian.

Pada penelitian ini cakram disk blank yang digunakan untuk menguji sensitifitas antibakteri ekstrak biji buah pinang menggunakan kertas Whatman No.2 yang ketebalannya lebih kecil dibandingkan dengan cakram antibiotik Amoksisilin klavulanat.

Dalam penelitian ini, untuk melakukan swap bakteri pada media

MHA perlu dilakukan pembuatan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* terlebih dahulu, suspensi ini dibuat dengan mencampurkan sebanyak 3ml NaCl 0,9% dengan koloni bakteri hingga mencapai kekeruhan 0,5 % Mc Farlan dengan menggunakan alat *Densi check*. Dalam pencampurannya sulit untuk mencapai nilai kekeruhan 0,5 % Mc Farlan yang konstan.

KESIMPULAN

1. Pada ekstrak ethanol biji buah pinang (*Areca catechu L*) terdapat positif *phytochemical* alkaloid, flavonoid dan Tanin.
2. Ekstrak ethanol biji buah pinang (*Areca catechu. L*) dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara In Vitro pada konsentrasi 20%, 30%, 40% dan 50% dengan konsentrasi 40% merupakan konsentrasi optimum.
3. Ada pengaruh ekstrak ethanol biji buah pinang (*Areca catechu. L*) dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

REFERENSI

1. World health organization/WHO. Antimicrobial resistance. 2015 (diakses 23 Mei 2016). Diunduh dari: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
2. Flickr. Resistensi Antibiotik Ancaman Serius Dunia Kesehatan. TribunNews.com. Agustus 2015;1
3. [Centers for Disease Control and Prevention/](http://www.cdc.gov/HAI/organisms/visa_vrsa/visa_vrsa.html) CDC. Helthcare-associated infection(HAIs) . 2015 (diakses 23 Mei 2016). Diunduh dari: URL : http://www.cdc.gov/HAI/organisms/visa_vrsa/visa_vrsa.html CDC 24/7

4. Velentina AS. Pengaruh Sosial Ekonomi terhadap kolonisasi dan pola resistensi *Staphilococcus aureus* pada siswa SD di Kota Semarang (Skripsi). Semarang: Universitas Diponegoro; 2010
5. Kemenkes RI. Penggunaan antibiotik bijak dan Rasional Kurangi Beban Penyakit Infeksi (online). 2015 (diakses 24 Mei 2016);(3 layar). Diunduh dari URL: <http://www.depkes.go.id/article/print/15081100001/penggunaan-antibiotik-bijak-dan-rasional-kurangi-beban-penyakit-infeksi.html>
6. Utami RF. Perbandingan Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Antara Pemberian Jus Biji Pinang (*Areca Catechu L.*) dengan Glibenklamid pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley (Skripsi). Jambi: Universitas Jambi. 2015
7. Amit K, Kaur G, Kaur R. Antimicrobial activity of different herbal plants extracts. WJPPS. 2015. Vol. 4. ISSN 2278-4357
8. Sudjarmoko B; Aunillah A; Balitri. Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri: Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian Pusat Penelitian dan Pengembangan Perkebunan. 2012. Volume 18, Nomor 3
9. Novarianto H. Prospek Pengembangan Tanaman Pinang. Balai Penelitian Tanaman Palma. 2012. Volume 34. Nomor 1
10. Yos. Nilai Ekspor Pinang Naik. Jambi-Expo 2016. (diakses 29 Mei 2016). Diunduh dari: URL: <http://dradiojambi.com/index.php/jambi/item/882-nilai-ekspor-pinang-naik>
11. Chin A, Clariza F, Renalyn Sanchez, Marie S B, Regine Tolentino, Fredrick. Antimicrobial performance of ethanolic extract of areca catechu l seeds against mixed-oral flora from tooth scum and gram negative laboratory isolates. IJRAP. 2013 Dec. 10.7897/2277-434304620.
12. Amudhan MS, Begum VH, Hebbar KB. A review on Phytochemical and Pharmacological Potential of *Areca catechu L.* seed. IJPSR. 2012; Vol. 3 (11): 4151-4157
13. Alby AB, Regi RK. Potential Antimicrobial, Anthelmintic and Antioxidant Properties Of *Areca Catechu L.* Root. IJPPS. 2014. Vol. 6, ISSN-0975-1491
14. Sasrtoasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Ed ke-5. Sagung Seto: Jakarta. 2014
15. Fleming WH, Zeimer WP. Herbert Federer 1920-2010. Nasional Academy of Sciences. 2014
16. Sujarweni VW. SPSS Untuk Penelitian. Pustaka Baru Press. Yogyakarta: 2015
17. Al-Bayati. In-vitro Antibacterial and Antifungal Effect of *Areca Nut* Extract. RJPBCS. ISSN: 0975-8585. 2016
18. Sabrina RA. Potensi Ekstrak Ethanol Biji Pinang sebagai Kandidat Antibakteri terhadap Pertumbuhan Bakteri pada Jerawat (Skripsi). Surakarta: Universitas Sebelas Maret. 2013