



**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI DAN ANTIBIOFILM
Streptococcus mutans SETELAH PEMAPARAN
EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle L.*)**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**NADYA RAHMA FADILA
21601101016**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2023**

RINGKASAN

Nadya Rahma Fadila. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Juli 2023. Uji Aktivitas Antibakteri dan Antibiofilm *Streptococcus mutans* setelah Pemaparan Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*). **Pembimbing 1:** Arif Yahya **Pembimbing 2:** Rio Risandiansyah.

Pendahuluan : Apabila kebersihan gigi dan mulut tidak terjaga, *S. mutans* dapat menjadi patogen dengan membentuk biofilm, menginduksi karies gigi dan menyebabkan bakterimia yang perlu dikendalikan pertumbuhannya. Ekstrak *Piper betle L.* (PB) merupakan herbal yang secara tradisional masih digunakan sebagai tanaman obat. Namun, efek antibakteri dan antibiofilm terhadap *S. mutans* dari ekstrak PB tanpa alkohol belum diketahui sehingga perlu diteliti.

Metode : Penelitian eksperimental *in vitro* dilakukan dengan ekstrak PB pasca UAE tanpa alkohol yang dibagi menjadi tiga dosis dan dilakukan skrining fitokimia. Uji antibakteri dilakukan dengan metode *Kirby-bauer* dengan kelompok uji Listerine[®], ekstrak PB dosis 5.000 ppm, 50.000 ppm dan 500.000 ppm. Uji antibiofilm dilakukan dengan *tube method* dengan PBS sebagai kontrol negatif (KN), Listerine[®] sebagai kontrol positif (KP) dan ekstrak PB. Data dianalisis dengan *T-test* dan *one way ANOVA* dengan taraf signifikansi $p < 0,05$.

Hasil : Skrining fitokimia menunjukkan ekstrak PB mengandung flavonoid, fenol, saponin dan triterpenoid. Hasil antibakteri *S. mutans* ditemukan positif pada dosis 500.000 ppm dengan nilai $8,46 \pm 0,57$ mm dengan $p < 0,05$. Hasil antibiofilm *S. mutans* yang diuji berdasarkan OD_{570nm} adalah pada kelompok KN, KP dan ekstrak PB berturut-turut yaitu $0,437 \pm 0,02$, $0,028 \pm 0,01$ dan $0,282 \pm 0,05$ dengan $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan ekstrak PB mampu mendegradasi biofilm secara signifikan dibandingkan dengan PBS yang diduga terjadi karena adanya senyawa aktif pada ekstrak PB yang bersifat antibiofilm.

Kesimpulan : Ekstrak PB tanpa pelarut alkohol tidak memiliki efek antibakteri namun memiliki kemampuan antibiofilm terhadap *S. mutans*.

Kata Kunci : *Piper betle L.*, daya hambat bakteri, antibiofilm.

SUMMARY

Nadya Rahma Fadila. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, July 2023. *Streptococcus mutans* Antibacterial and Antibiofilm Activity Test after Exposure to Green Betel Leaf Extract (*Piper betle L.*). **Supervisor 1:** Arif Yahya, **Supervisor 2:** Rio Risandiansyah

Introduction : If oral hygiene is not maintained, *S. mutans* is a normal flora that can become pathogenic by forming biofilms, inducing dental caries and causing bacteremia which needs to be controlled for its growth. *Piper betle L.* (PB) extract is a herb that is still traditionally used as a medicinal plant. However, the antibacterial and anti-biofilm effects of non-alcoholic PB extracts on *S. mutans* are not yet known, so it needs to be studied.

Methods : An *in vitro* experimental study was carried out with PB post-UAE extract without alcohol which was divided into three doses and phytochemical screening was carried out. The antibacterial test was carried out using the Kirby-bauer method with the Listerine® test group, PB extract doses of 5.000 ppm, 50.000 ppm and 500.000 ppm. The anti-biofilm test was carried out using the tube method with PBS as the negative control (KN), Listerine® as the positive control (KP) and PB extract. Data were analyzed by T-test and one way ANOVA with a significance level of $p < 0.05$.

Results : Phytochemical screening showed that PB extract contained flavonoids, phenols, saponins and triterpenoids. Antibacterial results of *S. mutans* were found to be positive at a dose of 500,000 ppm with a value of 8.46 ± 0.57 mm with $p < 0.05$. The results of *S. mutans* anti-biofilm tested based on OD570nm were in the KN, KP and PB extract groups, respectively 0.437 ± 0.02 , 0.028 ± 0.01 and 0.282 ± 0.05 with $p < 0.05$. This shows that the PB extract is able to significantly degrade biofilm compared to PBS which occurs due to the presence of active compounds in PB extract which are anti-biofilm.

Conclusion : PB extract without alcohol solvent has no antibacterial effect but has anti-biofilm ability against *S. mutans*.

Keywords : *Piper betle L.*, inhibition of bacteria, anti-biofilm.

BAB I PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Terdapat berbagai mikroorganisme di dalam rongga mulut yang dapat masuk bersama makanan atau minuman. Zat antibakteri yang dihasilkan oleh kelenjar ludah dan flora normal akan menetralkan mikroorganisme yang masuk. Flora normal sendiri adalah sekumpulan mikroorganisme yang berada pada tubuh manusia yang memiliki peranan penting dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain yang bersifat patogen. Flora normal dalam rongga mulut terdiri dari *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus sp*, dan *Lactobacillus sp*. Namun, keberadaan flora normal tidak selalu menguntungkan dan dapat menyebabkan kerugian atau bersifat patogen apabila kebersihan gigi dan mulut tidak terjaga (Jawetz, 2005).

Streptococcus mutans merupakan penyebab tersering terjadinya karies gigi . Enzim *glucosyltransferase* (GTF) diproduksi oleh *Streptococcus mutans* yang berfungsi untuk membentuk koloni yang erat melekat pada permukaan gigi. *Streptococcus mutans* memiliki sifat asidurik yaitu memungkinkan untuk bisa bertahan di pH yang rendah. Selain itu, *Streptococcus mutans* juga memiliki sifat asidogenik yaitu mampu memproduksi asam organik dari hasil metabolisme gula dan karbohidrat. Asam tersebut akan menempel pada email gigi kemudian terjadi demineralisasi dan terbentuklah plak hingga karies gigi, yang menandakan telah terjadi pembentukan biofilm dari bakteri tersebut. *Streptococcus mutans*

dapat masuk ke aliran darah melalui karies gigi atau gigi berlubang hingga dapat terjadi bakterimia (Rifdayani, 2014).

Obat kumur merupakan larutan kimiawi yang dimanfaatkan sebagai menyegarkan mulut, menghilangkan halitosis serta menghambat pembentukan biofilm (Oktanauli dkk, 2017). Penggunaan obat kumur dalam keseharian bertujuan mencegah pembentukan plak di daerah gigi yang sulit dijangkau. Pada umumnya terdapat sekitar 5-25% alkohol pada obat kumur yang digunakan salah satunya sebagai antiseptik dan memperpanjang masa simpan obat kumur (Moreira, 2013).

Listerine[®] merupakan salah satu obat kumur yang awalnya tersusun atas 4 minyak atsiri dari ekstrak menthol, eukaliptol, thymol, dan methyl salicylate dengan tambahan komponen kimia lainnya serta 27% pelarut alkohol agar kandungan fenolik Listerine[®] tetap terjaga. Menurut penelitian, komponen fenolik dalam Listerine[®] memiliki efek antibakteri paling besar terhadap bakteri *S. mutans* dan *E. faecalis*. Listerine[®] mampu mengurangi akumulasi plak dan gingivitis. Anjuran penggunaan Listerine[®] dalam sehari adalah dua kali setelah sikat gigi agar mencapai kemampuannya mengurangi plak 20-34% dan gingivitis sekitar 28-34% (Vlachoannis *et al.*, 2015).

Namun, obat kumur dengan kandungan alkohol tidak dianjurkan untuk penggunaan rutin setiap hari dan untuk jangka waktu yang panjang. Sebab, kandungan alkohol yang cukup tinggi dikhawatirkan akan berpotensi memberikan dampak negatif seperti mulut kering, mengurangi produksi air liur bahkan dapat melukai gusi (Talumewo, dkk 2015). Obat kumur dengan alkohol juga berpotensi menimbulkan nyeri di mulut, sensasi terbakar dan

perubahan warna di gigi (Moreira, 2013). Suatu obat kumur dapat dinilai baik bilamana efek antimikrobiahnya berperan untuk mengurangi jumlah koloni bakteri di mulut (Suparwi, 2010). Sehingga, penemuan obat kumur yang efektif dan bebas alkohol perlu dilakukan.

Bahan herbal bisa menjadi opsi dikarenakan masih dipercaya dan dipilih untuk menjadi terapi beragam penyakit di Indonesia. Penelitian terkait daun sirih hijau (*Piper betle L.*) memang telah banyak dilakukan sebab tanaman sirih mudah didapat di Indonesia sebagai tanaman obat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Anas dkk (2018), disebutkan bahwa ekstrak daun sirih hijau mempunyai efek antibakteri yang lebih besar dibanding dengan ekstrak daun sirih merah. Daun sirih masih digunakan untuk mengatasi penyakit seperti malnutrisi yang ditandai dengan badan kurus, wajah yang pucat perut besar dan demam pada malam hari. Penggunaan daun sirih dipercaya dapat memberi efek menghangatkan tubuh dan melancarkan sirkulasi darah (Silalahi, 2015).

Penelitian sebelumnya dilakukan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dari minyak atsiri yang terkandung pada ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L.*). Dari kandungan minyak esensial yang terdeksi, didapatkan bahwa daun sirih hijau memiliki efek antibakteri terhadap banyak bakteri gram positif seperti *S. mutans* dan *S.aureus*. Hal ini kemungkinan juga dikarenakan bakteri gram positif memiliki dinding sel yang tidak terlalu kompleks dan tidak terdapat banyak *sieve* (saringan/matriks) yang dapat menghalangi jalan dari komponen bioaktif dari minyak esensial (Sugumaran, 2011).

Setelah dilakukan uji fitokimia didapatkan bahwa ekstrak daun sirih hijau menunjukkan adanya kandungan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, glikosida, protein dan karbohidrat (Nayak, 2016). Adapun penelitian yang menggunakan ekstrak daun sirih hijau dengan pelarut aquades dan pelarut etanol untuk mengetahui sifat antimutagenik terhadap DMBA (*dimethylbenzanthracene*) dan B[α]p (*benzo[α]pyrene*). Didapatkan hasil bahwa senyawa eugenol memiliki sifat antimutagenik terhadap DMBA dan menekan pertumbuhan karsinogen B[α]p sementara hydroxy chavicol memiliki potensi antimutagenik yang lebih besar (Amonkar, 1986). Pada penelitian juga ditemukan bahwa ekstrak daun sirih hijau dengan pelarut aquades dapat menghambat karsinogenesis dari tembakau (Amonkar, 1986).

Pada penelitian ini akan dilakukan ekstraksi daun sirih hijau (*Piper betle L.*) tanpa alkohol, yakni menggunakan *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) yang merupakan salah satu metode ekstraksi menggunakan gelombang ultrasonik yaitu gelombang yang memiliki frekuensi (≥ 20 kHz) (Luque-García and Luque De Castro, 2003). Pemanfaatan gelombang ultrasonik dapat meningkatkan kecepatan kontak antara ekstrak dan solven sehingga terjadi peningkatan penetrasi cairan menuju dinding sel dan melepas senyawa aktif dari matriks tanaman yang diekstrak tanpa merusak struktur ekstrak. Adapun penelitian yang membandingkan hasil ekstraksi senyawa aktif dari propolis menggunakan metode maserasi dan *ultrasonic-assisted extraction*. Hasil menunjukkan ekstraksi menggunakan UAE lebih besar dibandingkan dengan hasil metode maserasi yang mendapatkan hasil yang

lebih sedikit (Oroian dkk, 2019). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan UAE akan lebih efisien dibandingkan maserasi.

Untuk mengukur efektifitas dari ekstrak dalam menghambat pertumbuhan bakteri, akan dilakukan pengukuran zona hambat dan kemampuan penghambatan biofilm, sebab kedua hal ini dapat menjadi indikator yang sesuai untuk mengukur aktivitas antibakteri dari herbal yang digunakan. Pengukuran zona hambat dengan metode *Kirby-bauer* digunakan sebab metode ini cukup mudah dan sesuai dengan yang dibutuhkan peneliti yang memerlukan media untuk melihat kemampuan penghambatan dari ekstrak herbal daun sirih hijau terhadap pertumbuhan *S. mutans*. Sementara, uji pemnghambatan pembentukan biofilm digunakan untuk mengetahui efek ekstrak daun sirih hijau menggunakan wadah berisi biofilm *S. mutans*.

1. 2. Rumusan Masalah

1. 2. 1. Apakah ekstrak herbal daun sirih hijau (*Piper betle L.*) tanpa pelarut alkohol dapat memiliki daya hambat terhadap *Streptococcus mutans* ?
1. 2. 2. Apakah ekstrak herbal daun sirih hijau (*Piper betle L.*) tanpa pelarut alkohol dapat menurunkan jumlah biofilm yang diproduksi *Streptococcus mutans* ?

1. 3. Tujuan Penelitian

1. 4. 1. Mengetahui daya hambat ekstrak herbal daun sirih hijau (*Piper betle L.*) tanpa pelarut alkohol terhadap aktivitas *Streptococcus mutans*.
1. 4. 2. Mengetahui daya hambat ekstrak herbal daun sirih hijau (*Piper betle L.*) tanpa pelarut alkohol terhadap kemampuan menurunkan produksi biofilm dari *Streptococcus mutans*.

1. 4. Manfaat Penelitian

1. 4. 1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi dan sebagai landasan ilmiah untuk mengetahui aktivitas senyawa aktif ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L.*) tanpa alkohol dalam menghambat pertumbuhan bakteri serta mendegradasi biofilm matur dari bakteri *Streptococcus mutans*.

1. 4. 2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan dalam kesehatan rongga mulut sehari-hari dimana masyarakat dapat menggunakan ekstrak herbal tanpa alkohol sebagai obat kumur yang efektif mengurangi jumlah bakteri yang diketahui dapat menyebabkan berbagai permasalahan gigi.

BAB VII KESIMPULAN

7. 1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak PB dengan metode UAE tanpa pelarut alkohol, mengandung senyawa Flavonoid, Fenolik, Saponin dan Triterpenoid.
2. Ekstrak PB tanpa pelarut alkohol tidak memiliki daya hambat yang signifikan terhadap *S. mutans*.
3. Ekstrak PB tanpa pelarut alkohol memiliki rata-rata kemampuan mendegradasi biofilm sebesar 63%.

7. 2. Saran

Untuk menunjang penelitian selanjutnya, maka disarankan untuk :

1. Menggunakan pelarut jenis lain seperti kloroform lebih kuat menarik senyawa aktif non polar
2. Melakukan fraksinasi, isolasi, kuantifikasi senyawa aktif dan pengujian ulang.
3. Melakukan fase pencegahan biofilm bukan biakkan biofilm matur.
4. Menggunakan kombinasi beberapa herbal lain agar dapat meningkatkan efek antibakteri dan antibiofilm.

DAFTAR PUSTAKA

- Anas, R., Kurniawan, K., Puspitasari, Y. and PERBEDAAN, D., 2018. HAMBAT ANTIBAKTERI ANTARA EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum*) DAN EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.) TERHADAP BAKTERI *Streptococcus mutans*. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 10 (1), 120–125. <https://doi.org/10.33096/jifa.v10i1.396> Bradley, B., Pangaribuan, P., Soleha, TU, Ricky, M., Kedokteran, F., Lampung.
- Andayani, Y. and Gunawan, E.R., 2019. Analisis senyawa triterpenoid dari hasil fraksinasi ekstrak air buah buncis (*Phaseolus vulgaris* Linn). *Chemistry progress*, 6(2).
- Amonkar, A.J., Nagabhushan, M., D'souza, A.V. and Bhide, S.V., 1986. Hydroxychavicol: a new phenolic antimutagen from betel leaf. *Food and chemical toxicology*, 24(12), pp.1321-1324.
- Ari, W.N. 2008. *Streptococcus mutans*. Yogyakarta. Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Darma
- Asdar, A. (2007). Bahan kemoterapeutik sebagai pengontrol plak dan gingivitis. *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.15562/jdmfs.v6i1.131>
- Bouyahya, A., Chamkhi, I., Balahbib, A., Rebezov, M., Shariati, M.A., Wilairatana, P., Mubarak, M.S., Benali, T. and El Omari, N., 2022. Mechanisms, anti-quorum-sensing actions, and clinical trials of medicinal plant bioactive compounds against bacteria: a comprehensive review. *Molecules*, 27(5), p.1484.
- Brooks, G.F., Butel, J.S. and Morse, S.A., 2013. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. 26th. The McGraw-Hill Companies
- Dewatisari, W.F., 2020, September. Perbandingan pelarut kloroform dan etanol terhadap rendemen ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata*. Prain) menggunakan metode maserasi. In *Prosiding Seminar Nasional Biologi* (Vol. 6, No. 1, pp. 127-132).
- Dewi, Z.Y., Nur, A. and Hertriani, T., 2015. Efek antibakteri dan penghambatan biofilm ekstrak sereh (*Cymbopogon nardus* L.) terhadap bakteri *Streptococcus mutans*. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 1(2), pp.136-141.
- Dhina Chahyanti (2016). *Daun Sirih, Si Mungil Penuh Manfaat*. [online] TIMES Indonesia. Available at:

<https://www.timesindonesia.co.id/read/news/137208/daun-sirih-si-mungil-penuh-manfaat> [Accessed 27 Jul. 2022].

- Effendi, F., 2012. *Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Daun Jati (Tectona grandis) Metode Microwave Assisted Extraction terhadap Escherichia coli dan Staphylococcus aureus (Kajian Lama Perendaman dan Daya Microwave)* (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).
- Fedi, P. F. et al. 2004. *The Periodontic Silabus*. 4th edn. Jakarta: EGC.
- Firdiyani, F., Agustini, T.R. and Ma'ruf, W.F., 2015. Ekstraksi senyawa bioaktif sebagai antioksidan alami *Spirulina platensis* segar dengan pelarut yang berbeda extraction of bioactive compounds as natural antioxidants from fresh *Spirulina platensis* using different solvents. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 18(1), pp.28-37.
- Gafur, M. A., L. Isa, & N. Balangi. 2013. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Jambalang (Syzygium Cumini)*. Skripsi Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo.
- Hardiningtyas, S.D., 2009. *Aktivitas antibakteri ekstrak karang lunak Sarcophyton sp. yang difragmentasi dan tidak difragmentasi di perairan Pulau Pramuka, Kepulauan Seribu* (Doctoral dissertation, IPB (Bogor Agricultural University)).
- Hasairin, A., Pulungan, A.S.S. and Hartono, A., PHYTOCHEMICAL SCREENING OF LICHENS EXTRACT *Usnea* sp. ON PINES IN THE BARRIAN HILL FOREST, NORTH SUMATRA. *JBIO: jurnal biosains (the journal of biosciences)*, 8(3), pp.111-117.
- Hudzicki, J. (2009). *Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol*. [online] American Society for Microbiology. Available at: <https://asm.org/getattachment/2594ce26-bd44-47f6-8287-0657aa9185ad/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Protocol-pdf.pdf>.
- Ikalinus, R., Widyastuti, S.K. and Setiasih, N.L.E., 2015. Skrining fitokimia ekstrak etanol kulit batang kelor (*Moringa oleifera*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(1), pp.71-79.
- Julianto, T.S., 2019. *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Kopong, M.V.U. and Warditiani, N.K., 2022. Review artikel: Potensi daun sirih hijau (*piper betle* l.) dan daun sirih merah (*piper crocatum*) sebagai antioksidan. *Humantech: Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*, 2(Special Issues 3), pp.710-729.

- Kumar P dan Athiban R. 2017. Effects of alcohol containing mouthwash on oral tissue: a review. *International Journal of Science and Research*. 6(6).
- Lemos-Junior CA dan Villoria GEM. 2008. Reviewed evidence about the safety of the daily use of alcohol-based mouthrinses. *Brazilian Oral Research*. 2008 22(1): 24-30. Doi: 10.1590/S1806-83242008000500005
- LISTERINE®. 2022. How To Use Mouthwash. [online] Available at: <<https://www.listerine.com/mouth-coach/rinsing-guide>> [Accessed 20 April 2022].
- Marfu'ah, N. and Ichwanuddin, I., 2021. UJIDAYA HAMBATEKTRAK ETANOL DAUN SIRIH HIJAU (Piper betle L.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Staphylococcus aureus*. *Pharmasipha: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 5(2), pp.01-10.
- Montaño JMC, Julio JJA, Emilio GM, Estefanía BM, Miguel LL. 2018. Alcohol-containing Mouthwashes and Oral Cancer: A Mechanistic Explanation. Preprints (www.preprints.org): doi: 10.20944/preprints201803.0044.v1
- Moreira AD, Mattos CT, Araujo MV, Ruellas AC, Sant'Anna EF. 2013. Chromatic analysis of teeth exposed to different mouthrinses. *Journal of Dentistry*. 41(s): 24-27. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2012.12.002>
- Mount, G.J., Hume, W.R., Ngo, H.C. and Wolff, M.S. eds., 2016. *Preservation and restoration of tooth structure*. John Wiley & Sons.
- Nayak, M., Nayak, R. and Ngulom, L., 2016. Activity of betel leaf extract against bacteria causing dental caries. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 5(87), pp.6454-6461.
- Nugraha, A.W. 2008. *Si Plak Dimana – mana*. Artikel Mikrobial, 1- 3. Yogyakarta. Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Darma.
- Nuniek, N,F. Nurrachman,E. Efektivitas Tindakan Oral Hygiene Antara Povidone Iodine 1% dan Air Rebusan Daun Sirih di Pekalongan. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. Maret 2012; 4(1): 1-8
- Novianti, Dewi. Efektivitas Infus Daun Sirih Sebagai Antibakteri Streptococcus Mutans Penyebab Karies Gigi. Juni 2013; 10(1): 7-10
- Oktanauli, P., Taher, P. and Prakasa, A.D., 2017. Efek obat kumur beralkohol terhadap jaringan rongga mulut (kajian pustaka). *Jurnal Ilmiah dan Teknologi Kedokteran Gigi*, 13(1), pp.4-7.

- Oroian, M., Dranca, F. and Ursachi, F. (2019). Comparative evaluation of maceration, microwave and ultrasonic-assisted extraction of phenolic compounds from propolis. *Journal of Food Science and Technology*, 57(1), pp.70–78.
- Pangesti, R.D., Cahyono, E. and Kusumo, E., 2017. Perbandingan daya antibakteri ekstrak dan minyak Piper betle L. terhadap bakteri Streptococcus mutans. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 6(3), pp.270-278.
- Parnomo, T., 2021. Effect of Arabica Coffee Bean Extract (Coffea arabica) as a Growth Inhibitor of Enterococcus faecalis ATCC 29212. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(3), pp.89-96.
- Pinatik, N. J., Joshep, W. B. S., & Akili, R. H. (2017). Efektivitas Daun Sirih Hijau (Piper Betle Linn.) Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Escherichia Coli. *E-Journal Universitas Sam Ratulangi*, 6, 1–9.
- Putra, J., Harsini. dan Agustiono, P. 2008. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Ranting Siwak (Salvadora pesica) Dalam Pasta Gigi Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Streptococcus mutans. Yogyakarta. Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas GajahMada
- Putri, A. K. (2019). *Studi Morfologi Piper betle L. dan Pemanfaatannya dalam Kehidupan Sehari–Hari*. <https://doi.org/10.31219/osf.io/94yvq>
- Rifdayani, N., Budiarti LY, Carabelly AN. *Perbandingan Efek Bakterisidal Ekstrak Mengkudu (Morinda Cirifolia Linn) 100% dan Povidone Iodine 1% Terhadap Streptococcus Mutans In Vitro*. *Jurnal Kedokteran Gigi Dentino*, 2014;2(1).
- Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G. and Tiwari, V., 2018. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*, 9(1), pp.522-554.
- Rukmini, A., Utomo, D.H. and Laily, A.N., 2019, September. Skrining Fitokimia Familia Piperaceae. In *Prosiding Seminar Nasional Hayati* (Vol. 7, pp. 6-12).
- Rusdi, B. and Herawati, D., 2022, August. Studi Literatur Ekstraksi Pektin Dari Kulit Buah Naga (Hylocereus polyrhizus). In *Bandung Conference Series: Pharmacy* (Vol. 2, No. 2, pp. 941-946).
- Sangi, M., Runtuwene, M.R., Simbala, H.E. and Makang, V.M., 2019. Analisis fitokimia tumbuhan obat di Kabupaten Minahasa Utara. *Chemistry Progress*, 1(1), pp.47-53.
- Sasongko, A., Nugroho, R.W., Setiawan, C.E., Utami, I.W. and Pusfitasari, M.D. (2018). Aplikasi Metode Nonkonvensional Pada Ekstraksi Bawang Dayak. *JTT (Jurnal Teknologi Terpadu)*, 6(1), p.8. doi:10.32487/jtt.v6i1.433.

- Shang, F., Wang, H. and Xue, T., 2020. Anti-biofilm effect of tea saponin on a *Streptococcus agalactiae* strain isolated from bovine mastitis. *Animals*, 10(9), p.1713.
- Shanmugam, B. *et al.* (2014) 'Antibacterial Activity and Phytochemical Screening of *Phyllanthus niruri* in Ethanolic, Methanolic and Aqueous Extracts', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 27(2), pp.85–89.
- Sharma, N., Bhatia, S., Singh Sodhi, A. and Batra, N. (2018). Oral microbiome and health. *AIMS Microbiology*, 4(1), pp.42–66.
- Silalahi, M., Supriatna, J. and Walujo, E.B., 2015. Local knowledge of medicinal plants in sub-ethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas*, 16(1), pp.44-54.
- Sugumaran, M., Gandhi, M.S., Sankarnarayanan, K., Yokesh, M., Poornima, M. and Rajasekhar, S.R., 2011. Chemical composition and antimicrobial activity of vellaikodi variety of Piper betle Linn leaf oil against dental pathogens. *International Journal of PharmTech Research*, 3(4), pp.2135-2139.
- Suherman, L.F., 2014. *Efek Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Sirih (Piper betle L.) Terhadap Streptococcus mutans dan Staphylococcus aureus* (Doctoral dissertation, Tesis]. Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha).
- Suparwi, A.D., 2010. Perbedaan efektivitas obat kumur chlorhexidine dan methylsalicylate dalam menurunkan jumlah koloni bakteri rongga mulut.
- Setiani, L.A., Sari, B.L., Indriani, L. and Jupersio, J., 2017. PENENTUAN KADAR FLAVONOID EKSTRAK ETANOL 70% KULITBAWANG MERAH (*Allium cepa* L.) DENGAN METODE MASERASI DAN MAE (Microwave Assisted Extraction). *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(2), pp.15-22.
- Struzycka I. The oral microbiome in dental caries. *Pol J Microbiol*. 2014;63(2):127-35. PMID: 25115106.
- Syamsu Hidayat, S. S. dan Hutapea, J. R. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (1)*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Jakarta. 1997.
- Talumewo, M., Mintjelungan C., Wowor M. 2015. Perbedaan efektivitas obat kumur antiseptik beralkohol dan non alkohol dalam menurunkan akumulasi plak. Universitas Sam Ratulangi manado.
- Thomer, L., Schneewind, O., & Missiakas, D. 2016. *Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections*. Annual review of pathology.

- Vlachojannis, C., Chrubasik-Hausmann, S., Hellwig, E. and Al-Ahmad, A. (2015). A Preliminary Investigation on the Antimicrobial Activity of Listerine®, Its Components, and of Mixtures Thereof. *Phytotherapy Research*, 29(10), pp.1590–1594.
- Wardani, A.P. 2012. Pengaruh Pemberian Larutan Ekstrak Siwak (*Salvadora Persica*) Pada Berbagai Konsentrasi Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus Mutans* Skripsi. Semarang. Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
- Yang, S.-J., Han, S.-H., Lee, A.-R., Jun, J.-H., Son, M.-W., Oh, S.-H., Kim, J. and Paik, S.-Y. (2015). Evaluation of antimicrobial effects of commercial mouthwashes utilized in South Korea. *BMB Reports*, [online] 48(1), pp.42–47. doi:10.5483/bmbrep.2015.48.1.090.
- Yoo, H.J. and Jwa, S.K., 2018. Inhibitory effects of β -caryophyllene on *Streptococcus mutans* biofilm. *Archives of oral biology*, 88, pp.42–46.
- Yuda, P. E. S. K., Cahyaningsih, E., & Winariyanthi, Ni. L. P. Y. (2017). Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 3(2), 61–70.

