

Inhibition zone test of extract of white sea cucumber (*Holothuria scabra*) mentawai against *Streptococcus sanguinis*

Uji zona hambat ekstrak teripang putih (*Holothuria scabra*) Mentawai terhadap *Streptococcus sanguinis*

¹Utmi Arma, ²Abu Bakar, ²Kornialia, ¹Fitria Mailiza, ¹Nabila Soraya Ulfa

¹Departemen Oral Medicine

²Departemen Ortodonti

FKG Universitas Baiturrahmah

Padang, Indonesia

Corresponding author: Nabila Soraya Ulfa, e-mail: nabilasorayaulfa@gmail.com

ABSTRACT

Mentawai white sea cucumber (*Holothuria scabra*) is one of the benthic fauna that can be used as a natural antibacterial treatment. White sea cucumber contains saponin, alkaloid and terpenoid compounds that have antibacterial effects. This study was conducted to determine the antibacterial effect of ethanol extract of Mentawai white sea cucumber against *Streptococcus sanguinis*, and to determine the concentration of ETP extract that is effective in inhibiting *S.sanguinis* which was carried out in a laboratory experimental with a posttest only control group design. The extract was made using maceration extraction method. The inhibition zone test method used disc diffusion with 5 samples in each treatment group. The samples consisted of 5 treatment groups, namely 6%, 8%, 10% ETP extract; positive control chlorhexidine 0.2% and negative control ethanol 96%. Data analysis used independent t-test. The results showed that 6%, 8% ETP extract had no inhibition zone but 10% had an inhibition zone of 0.97 mm, 0.2% chlorhexidine of 5.164 mm and 96% ethanol had no inhibition zone. It is concluded that 10% mentawai ATP extract has an antibacterial effect against *S.sanguinis* but in the weak category and less effective at 0.2% chlorhexidine.

Keywords: white sea cucumber (*Holothuria scabra*), antibacterial, Inhibition zone, *Streptococcus sanguinis*

ABSTRAK

Teripangputih (*Holothuria scabra*) mentawai merupakan salah satu fauna bentos yang dapat digunakan sebagai pengobatan alami untuk antibakteri. Teripang putih memiliki kandungan senyawa saponin, alkaloid dan terpenoid yang memiliki efek antibakteri. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek antibakteri ekstrak etanol teripang putih mentawai terhadap *Streptococcus sanguinis*, dan untuk mengetahui konsentrasi ekstrak ETP yang efektif yang dilakukan secara eksperimental laboratorium dengan desain *posttest only control group*. Ekstrak dibuat dengan menggunakan metode ekstraksi maserasi. Metode uji zona hambat menggunakan difusi cakram dengan 5 sampel pada setiap kelompok perlakuan. Sampel terdiri atas 5 kelompok perlakuan, yaitu ekstrak ETP 6%, 8%, 10%; kontrol positif klorheksidin 0,2% dan kontrol negatif etanol 96%. Analisis data menggunakan *independent t-test*. Hasilnya ekstrak ETP 6%, 8% tidak memiliki zona hambat dan konsentrasi 10% memiliki zona hambat 0,97 mm, klorheksidin 0,2% sebesar 5,164 mm dan etanol 96% tidak memiliki zona hambat. Disimpulkan bahwa ekstrak ATP mentawai 10% memiliki efek antibakteri terhadap *S.sanguinis* namun dalam kategori lemah dan kurang efektif pada klorheksidin 0,2%.

Kata kunci: teripang putih (*Holothuria scabra*), antibakteri, zona hambat, *Streptococcus sanguinis*

Received: 20 January 2024

Accepted: 12 February 2024

Published: 1 April 2024

PENDAHULUAN

Sesuai Riskesdas 2018, masalah kesehatan di Indonesia semakin bertambah, terutama kesehatan gigi dan mulut. Salah satu masalah yang sering dikeluhkan adalah peradangan yaitu proses yang terjadi pada jaringan yang mengalami cedera. Inflamasi dalam rongga mulut terdiri atas inflamasi jaringan keras dan inflamasi jaringan lunak atau mukosa mulut. Salah satu inflamasi mukosa mulut yang sering terjadi adalah stomatitis aftosa rekuren (SAR).¹

Inflamasi SAR adalah suatu kondisi yang dapat menyerang segala usia; anak, remaja, dewasa, dan manula semuanya berisiko. Prevalensi ulserasi di dalam mulut seluruh dunia sebesar 4%, dan SAR sebagai penyakit mukosa mulut yang prevalensi tertinggi yaitu 25%.² Prevalensi SAR paling tinggi pada usia 20-29 tahun, yaitu 36,28%. Berdasarkan jenis kelamin SAR lebih sering terjadi pada perempuan (55,4%) dibandingkan laki-laki (44,6%).³

Gambaran klinis SAR di mulut memiliki beberapa karakteristik, yaitu dapat berupa SAR minor, SAR mayor, dan SAR herpetiformis. Secara klinis lesi SAR merupakan inflamasi pada jaringan lunak mulut yang berulang. Lesi muncul sebagai pertumbuhan ulkus yang dangkal, melingkar, dan nyeri, dengan batas kemerahan yang jelas dan pseudomembran berwarna abu-abu kuning me-

nutupi bagian tengahnya. Biasanya ditemukan di mukosa mulut yang tidak berkeratin terutama pada mukosa bukal dan labial.⁴

Etiologi SAR bersifat idiopatik, namun terdapat beberapa faktor yang dapat menjadi pemicu SAR seperti sistemik, imunologi, genetik, alergi, nutrisi, dan bakteri.⁵ Bakteri dapat berkontribusi pada patogenesis SAR, berfungsi sebagai patogen yang menginduksi produksi antibodi yang dapat bereaksi silang dengan keratinosit mukosa mulut. Bakteri yang berkontribusi terhadap terjadinya SAR adalah *Streptococcus sanguinis*.⁶

S.sanguinis sebelumnya dikenal dengan nama *S.sanguinis* merupakan bakteri yang tidak membentuk spora dan anaerob fakultatif berasal dari kelompok *S.viridans*. *S.sanguinis* merupakan bakteri gram positif, memiliki dinding sel yang tebal yang terdiri dari peptiglidakian. *S.sanguinis* menjadi agen yang berperan dalam memparah SAR pada penderita ditemukan dalam bentuk *initial L forms*.⁷ Bakteri *S.sanguinis* dapat menjadi penyebab terjadinya SAR baik sebagai patogen secara langsung atau sebagai stimulus antigenik dan mengakibatkan infeksi sekunder sehingga menyebabkan pengobatan luka pada SAR menjadi lebih lama.⁶

Pengobatan luka pada SAR sampai saat ini hanya untuk mengurangi gejala, ukuran, dan mempercepat penyembuhan. Pengobatan yang dapat diberikan untuk

mengatasi SAR, yaitu terapi lokal, terapi sistemik dan terapi non medis.⁸ Salah satu pengobatan SAR yang sering dilakukan adalah dengan obat kumur klorheksidin glukonat 0,2% karena memiliki efek antibakteri. Klorheksidin bertindak sebagai antiseptik efektif terhadap semua jenis mikroba seperti bakteri dan virus, tetapi dapat memberikan efek samping berupa noda pada gigi dan merusak indra pengecap. Pengobatan herbal dengan menggunakan bahan alami dapat membantu menyembuhkan ulcer pada SAR sehingga penderita bisa sembuh tanpa menggunakan obat-obatan medis yang dapat menimbulkan risiko efek samping.⁹ Bahan alami yang dapat digunakan sebagai pengobatan salah satunya adalah teripang.¹⁰

Teripang atau dikenal dengan timun laut adalah hewan invertebrata yang memiliki tubuh lunak, hidup secara berkelompok maupun menyebar.¹¹ Teripang termasuk salah satu organisme dari filum *Echinodermata* kelas *Holothuroidea* yang dapat ditemukan di seluruh perairan pantai, mulai dari daerah pasang surut yang dangkal sampai perairan yang lebih dalam untuk hidupnya. Salah satu perairan yang terdapat banyak teripang adalah perairan di Kepulauan Mentawai.¹²

Kepulauan Mentawai merupakan sebuah wilayah kepulauan bagian dari provinsi Sumatera Barat yang terletak di Samudera Hindia. Kabupaten Kepulauan Mentawai ini terdiri atas 252 pulau dengan 4 pulau utama yaitu Siberut, Sipora, Pagai Utara, dan Pagai Selatan. Ecosystem perairan pada Kepulauan Mentawai dapat memberikan tempat kepada biota-biota laut seperti mangrove, padang lamun, terumbu karang dan berbagai jenis teripang untuk tempat hidup dan berkembang.¹³

Jenis teripang yang dapat ditemukan di Kepulauan Mentawai, salah satunya adalah teripang putih (*Holothuria scabra*) yang banyak terdapat di perairan yang ditumbuhi lamun (*sea grass*).¹⁴ Secara morfologi tubuh teripang putih berbentuk bulat panjang. Bagian perutnya berwarna putih kekuningan dan punggungnya berwarna abu-abu sampai kehitaman.¹² Teripang putih tidak hanya dimanfaatkan untuk bahan pangan tetapi mengarah kepada penelitian yang lebih maju di bidang kesehatan.¹⁰

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa TP dapat menyembuhkan luka, antibakteri, antikoagulan, antitrombotik, antikanker, antijamur, antivirus, antimalaria, antitumor dan antirematik.¹⁵ Menurut penelitian oleh Ervita *et al* ditunjukkan bahwa ekstrak etanol teripang mengandung senyawa metabolit sekunder berupa terpenoid dan alkaloid yang memiliki potensi antibakteri dan dapat menghambat bakteri *Klebsiella Pneumoniae*. Hasil penelitian oleh Dwicahyani *et al*.¹⁶ menyatakan bahwa ekstrak etanol *H. atra* 2,5%, 5% dan 7,5% memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, dan memiliki zona hambat tertinggi pada konsentrasi 7,5%, karena memiliki sifat yang sama dengan *S. sanguinis* sehingga peneliti ingin melihat zona hambat dengan konsentrasi yang diturunkan dan ditingkatkan dari 7,5%.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian dengan ekstrak etanol teripang putih mentawai untuk mengetahui zona hambat *S. sanguini-*

nis pada SAR secara *in vitro* dengan konsentrasi 6%, 8%, dan 10% untuk mengetahui konsentrasi yang paling efektif dari ekstrak ETP mentawai terhadap zona hambat *S. sanguinis*.

METODE

Penelitian eksperimental laboratorium secara *in vitro* didesain dengan *posttest only control group*; populasi adalah teripang dari Kepulauan Mentawai yang diperoleh di Padang, dan organisme mikro diperoleh dari Laboratorium Penelitian Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Sampel 2 kg teripang putih kering yang diambil di Pulau Siberut Mentawai yang diperoleh dari UD. Karya Bahari dan bakteri *S. sanguinis* yang diperoleh dari Laboratorium PAU UGM.

Dengan replikasi 5 kali untuk setiap kelompok, digunakan adalah sebanyak 5 kelompok, yaitu dengan konsentrasi 6%, 8%, dan 10%; kontrol positif (klorheksidin 0,2%) berfungsi sebagai pembanding yang digunakan untuk membuktikan bahwa eksperimen yang digunakan sudah tepat dan menghasilkan perubahan positif pada variabel terikat. Kontrol negatif (etanol 96%) adalah pembanding yang digunakan untuk melihat apakah bahan yang digunakan berpengaruh.

Pengambilan dan pembuatan ekstrak TP

Ekstraksi maserasi diawali dengan sampel TP kering diperoleh dari kedalaman 3-5 m lalu dijemur selama 3-5 hari di bawah sinar matahari hingga kering. Teripang yang sudah kering di-blend kasar dan ditimbang sebanyak 2 kg dimasukkan kedalam bejana atau wadah, lalu direndam sempurna dengan etanol 96%. Perendaman dilakukan sebanyak 2x dan dalam keadaan gelap atau terlindung dari cahaya; pertama dilakukan selama 72 jam. Pengadukan dilakukan tiap 24 jam, dan setelah 72 jam pertama difiltrasi dan diambil larutannya, kemudian direndam lagi selama 72 jam dengan perlakuan yang sama seperti sebelumnya. Hasil perendaman kemudian difiltrasi menggunakan kertas saring, kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 38°C sehingga terbentuk ekstrak kental dan sudah tidak terciptum bau pelarut hingga diperoleh ekstrak kental.^{17,18}

Pembuatan konsentrasi ekstrak TP

Konsentrasi ekstrak etanol TP (ETP) yang digunakan adalah 6%, 8%, dan 10%, pelarut adalah larutan etanol 96% (Tabel 1). Konsentrasi adalah massa (g) dibagi volume perlarut (mL) dan dikalikan 100%

Tabel 1 Pembuatan ekstrak TP

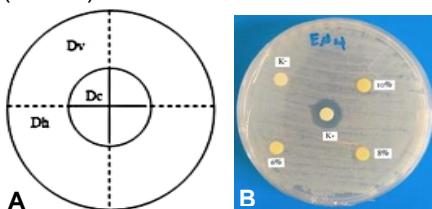
Ekstrak (g)	Volume Akhir (mL)	Konsentrasi
0,6	10	6%
0,8	10	8%
1	10	10%

Pembuatan medium agar

Media *Muller Hinton Agar* (MHA) dibuat dengan membalik 38 g kemudian dilarutkan dalam 1 L akuades. Selanjutnya media disterilkan dengan *autoklav* pada suhu 121°C selama 20 menit. Media MHA dituangkan pada cawan petri steril, didiamkan pada suhu kamar hingga memadat, kemudian disimpan pada suhu 4°C.

Uji zona hambat

Pengujian zona hambat dilakukan dengan metode difusi cakram. Kapas steril dicelupkan ke bakteri *S.sanguinis* dan disebarluaskan ke media MHA, kemudian teteskan ekstrak ETP 6%, 8%, 10% serta klorheksidin 0,2% dan etanol 96% pada *paper disc*. Selanjutnya diinkubasi selama 24 jam dengan inkubator suhu 37°C, setelah 24 jam area bening yang terbentuk diamati dan diameter zona hambat atau zona bening yang di sekitar kertas cakram merupakan petunjuk kepekaan bakteri terhadap bahan antibakteri yang digunakan sebagai bahan uji dan dinyatakan dengan diameter zona hambat. Zona hambat yang terbentuk di sekitar cakram diukur dengan diameter vertical dan diameter horizontal dengan satuan mm menggunakan jangka sorong dan dicatat dengan rumus (Gbr.1a).



Gambar 1A Pengukuran zona hambat $\frac{1}{2}((D_v - D_c) + (D_h - D_c))$
Dv: diameter vertical, Dc: diameter cakram, Dh: diameter horizontal;
B hasil uji zona hambat ekstrak ETP mentawai terhadap pertumbuhan *S.sanguinis*

Jika zona hambat tidak berbentuk lingkaran, maka digunakan rumus *diameter zona hambat (x)* adalah *diameter zona hambat terbesar (a) tambah diameter zona hambat terkecil (b) lalu dibagi dua*.

Data yang sudah terkumpul, dianalisis bivariat menggunakan program SPSS. Data primer kemudian diuji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui berdistribusi normal dari data dan selanjutnya diuji homogenitas dengan *Levene test*. Selanjutnya digunakan *Independent t-test*.

HASIL

Zona hambat dari ekstrak ETP mentawai terhadap *S.sanguinis* secara *in vitro* yang ditandai dengan terlihatnya zona bening di sekitar kertas cakram pada media agar (Gbr.1B).

Tabel 2 menunjukkan bahwa diperoleh rerata diameter zona hambat pertumbuhan *S.sanguinis* paling tinggi ekstrak ETP 10% (0,97 mm) dengan kategori zona hambat lemah, sedangkan pada konsentrasi 6% dan 10% tidak memiliki zona hambat. Dengan klorheksidin 0,2% diperoleh diameter zona hambat pertumbuhan *S.sanguinis* sebesar 5,164 mm dengan kategori sedang sedangkan kontrol negatif etanol 96% tidak memberikan efek apapun.

Data yang diperoleh diuji normalitas secara *Shapiro-Wilk* karena data kurang dari 50 (Tabel 3). Nilai sig pada kelompok 10% yaitu 0,642 dan kontrol positif 0,087 sehingga $sig > 0,05$. Dengan demikian disimpulkan bahwa penyebaran data terbukti normal. Kesimpulan pada uji normalitas adalah secara keseluruhan data terbukti normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas.

Tabel 2 Hasil uji zona hambat ekstrak TP mentawai terhadap pertumbuhan *S.sanguinis*

Sampel	Pengulangan Zona Hambat (mm)					Rerata (mm)
	1	2	3	4	5	
Ekstrak 6%	0	0	0	0	0	0
Ekstrak 8%	0	0	0	0	0	0
Ekstrak 10%	0,98	1,03	0,95	0,93	0,96	0,97
Kontrol (+)	5,13	5,13	5,22	5,14	5,20	5,164
Kontrol (-)	0	0	0	0	0	0

Tabel 3 Uji Shapiro-Wilk

Kelompok	Nilai Sig
10%	0,642
K(+)	0,087

Dari tabel 4 diperoleh hasil sig yaitu 0,448, yang sesuai dengan syarat tingkat sig $> 0,05$. Maka data dikatakan homogen. Selanjutnya dilakukan uji parametrik *T-Independent* dengan ketentuan jika nilai Sig. (2-tailed) $< 0,05$ artinya H_a diterima atau H_0 ditolak.

Hasil *Independent t-test* diperoleh nilai sig 0,000 $< 0,05$, hal ini berarti perlakuan yang diuji berpengaruh secara signifikan terhadap zona hambat *S.sanguinis* pada ekstrak ETP mentawai. Berdasarkan hipotesis penelitian maka H_0 ditolak dan H_a diterima yang berarti bahwa terdapat zona hambat ekstrak ETP mentawai terhadap *S.sanguinis* secara *in vitro*.

Tabel 4 Uji Levene

Variabel	Sig	Batas Sig
Zona hambat <i>S.sanguinis</i>	0,448	0,05

Tabel 5 Independent t-test

Variabel	Sig. (2-tailed)	Keterangan
Zona hambat <i>S.sanguinis</i>	0,000	H_a diterima

PEMBAHASAN

Hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat zona hambat ekstrak ETP terhadap *S.sanguinis* pada konsentrasi 10%. Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Ervita et al.*¹⁹ mengenai bioaktivitas antibakteri ekstrak ETP terhadap pertumbuhan *K. pneumoniae* didapatkan bahwa ekstrak ETP memiliki kandungan metabolit sekunder yang dapat memengaruhi aktivitas terhadap bakteri *K. pneumoniae* dengan kadar hambat minimum (KHM) 0,78%.¹⁹ Temuan ini mendukung penelitian yang dilakukan *Amin et al.* yaitu terbentuknya zona hambat dengan kategori sedang pada bakteri *S. typhi* karena kandungan metabolit sekunder pada ekstrak TP 25%, 50% dan 100%.²⁰

Penelitian lainnya oleh *Dwicahyani et al.* yang menggunakan teripang keling (*H. atra*) 2,5%, 5%, dan 7,5% terhadap *S. aureus*. Konsentrasi 7,5% merupakan konsentrasi efektif dalam menghambat pertumbuhan *S. aureus* dengan diameter 6,98 mm, konsentrasi 2,5% dengan diameter 3,32 mm dan pada konsentrasi 5% dengan diameter 4,43 mm.¹⁶ Penelitian lain dengan menggunakan teripang *Holothuria sp* oleh *Ariva et al.*, melaporkan bahwa nilai KHM terhadap bakteri *S. epidermidis* yaitu konsentrasi 7,5% dengan rerata zona hambatnya sebesar 6,006 mm dengan kategori zona hambatnya.

sedang.²¹ Kemampuan ekstrak ETP dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. sanguinis* pada penelitian ini jika dibandingkan dengan penelitian-penelitian sebelumnya terlihat bahwa tingkat konsentrasi yang digunakan lebih kecil, jenis teripang yang digunakan berbeda, kemudian jenis dan sifat bakteri uji yang berbeda pula.

Terbentuknya zona hambat sangat tergantung oleh jumlah bahan antibakteri yang diteteskan pada cakram, daya larut antibakteri tersebut ke media, dan efektivitas antibakteri tersebut. Konsentrasi ekstrak TP yang semakin meningkat memberikan daya hambat yang semakin besar pula karena semakin banyak ekstrak yang bersifat antibakteri terakumulasi pada media tumbuh sehingga semakin dapat mengganggu proses pertumbuhan bakteri uji.²² Selain itu kualitas dan kuantitas zat-zat yang ada dalam *H. scabra* ditentukan oleh faktor-faktor lingkungan, tempat hidup seperti iklim, air dan kondisi teripang pada saat penangkapan.²³ Kondisi atau keadaan teripang juga memengaruhi kandungannya secara keseluruhan. Menurut Jusman et al., teripang segar mengandung protein 7,5%, lemak 3,09%, air 69,52%, abu 3,5%, dan karbohidrat 16,39%. Pada keadaan kering, kandungan teripang berubah dengan memiliki protein 53,54%, lemak 35,07%, air 1,23%, abu 10,94%, dan karbohidrat 0,78%. Kadar lemak meningkat saat kondisi kering sehingga hal ini juga mempengaruhi kandungan metabolit sekunder pada teripang.

Berdasarkan penelitian ini diketahui bahwa diameter zona hambat hasil uji antibakteri berbanding lurus dengan tingkat konsentrasi ekstrak TP mentawai semakin tinggi konsentrasiannya maka semakin besar zona hambatnya. Konsentrasi ekstrak yang dapat digunakan untuk menghambat bakteri *S. sanguinis* yaitu pada konsentrasi 10% dibandingkan dengan konsentrasi 6% dan 8%. Hal ini disebabkan oleh semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka konsentrasi kandungan bahan aktif yang terkandung di dalamnya semakin tinggi sehingga kemampuan untuk menghambat bakteri akan semakin besar.²⁴

Mekanisme kontrol positif klorheksidin 0,2% efektif menghambat maupun membunuh pertumbuhan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif karena klorheksidin memiliki molekul muatan positif (kation) dan bakteri sebagian besar bermolekul muatan negatif (anion).²⁵ Klorheksidin glukonat 0,2% dapat memengaruhi integritas dinding sel. Integritas dinding sel dipengaruhi peptidoglikan bakteri. Klorheksidin glukonat 0,2% adalah molekul kation yang mengikat ke dinding sel bakteri yang anion dan dapat mengganggu kestabilan dinding sel bakteri serta osmosis dan membuat dinding sel bakteri rusak, kemudian melintasi ke dalam sel dan menyerang membran sitoplasma bakteri. Membran sitoplasma rusak membuat senyawa intrasel keluar.²⁶ Penggunaan etanol 96% sebagai kontrol negatif pada penelitian ini karena menyesuaikan pelarut yang digunakan pada ekstrak dan untuk mengetahui bahwa pelarut tidak memiliki aktivitas antibakteri sehingga zona hambat yang dihasilkan bukan karena pelarutnya tetapi karena zat ujinya.²⁷

Ekstrak TP mentawai yang digunakan di dalam penelitian ini dibuat dengan metode maserasi. Metode ekstraksi merupakan hal penting untuk mendapatkan zat aktif dari suatu bahan. Proses maserasi sangat menguntungkan dalam mengekstrak senyawa bahan alam, karena dengan perendaman, pelarut akan memiliki waktu interaksi dengan sampel lebih lama untuk melakukan pemecahan dinding dan membran sel sampel. Hal ini terjadi karena adanya perbedaan tekanan antara bagian dalam dan luar sel sehingga senyawa metabolit sekunder di dalam sitoplasma akan keluar dan terlarut dalam pelarut.²⁴

Disimpulkan adanya zona hambat ekstrak ETP mentawai terhadap *S. sanguinis* secara *in vitro*, zona hambat ekstrak ETP mentawai 10% sebesar 0,97 mm namun dalam kategori lemah dan kurang efektif jika dibandingkan dengan klorheksidin 0,2% karena zona hambat bakteri dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti konsentrasi, jenis bakteri uji, sifat bakteri uji, dan kondisi teripang.

DAFTAR PUSTAKA

- Noviana L, Kintawati S, Susilawati S. Kualitas hidup pasien dengan inflamasi mukosa mulut s tomatis aftosa rekuren. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran* 2018; 30(1): 58. <https://doi.org/10.24198/jkg.v30i1.18191>
- Sari R, Ernawati DS, Soebadi B. Recurrent aphthous stomatitis related to psychological stress, food allergy and gerd. *Odonto: Dental Journal* 2019; 6: 45. <https://doi.org/10.30659/odj.6.0.45-51>
- Sulistiani A, Hernawati S. Prevalensi dan distribusi penderita s tomatis aftosa rekuren di Klinik Penyakit Mulut RSGM FKG Universitas Jember pada Tahun 2014. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan* 2017; 5(1): 169
- Akintoye SO, Greenberg MS, Associate F. Stomatitis aftosa berulang. *Dent Clin North Am* 2015;1–22. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.002>
- Afifah M, Herawati E, Hidayat W. Faktor predisposisistomatis aftosa rekuren minor pada pasien Rumah Sakit Gigi Dan Mulut Unpad. *Padjajaran Journal of Dental Researchers and Students* 2022; 6(3). <https://doi.org/10.24198/pjdrs.v6i3.33554>
- Bankvall M, Sjo F, Gale G, Wold A, Jontell M, Sofia O. Mikrobiota mulut pasien dengan stomatitis aftosa berulang. *Journal of Oral Microbiology* 2014;6(4):1-4
- Sankari SL, Masthan KMK, Babu NA, Priyadharsini C. Recurrent aphthous stomatitis-a review. *Biomedical & Pharmacology Journal* 2013;6(1):33–9.
- Mersil S, Maharani K, Andjani A. Gambaran pengetahuan tentang stomatitis aftosa rekuren pada mahasiswa program profesi FKG UPDM(B) Angkatan 2020. *Moestopo Dental Education and Research Journal* 2021; 1(1):36–48.
- Sihite GS, Setiadhi R, Sugiaman VK. Efek antibakteri ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium ascalonicum*) terhadap *Streptococcus sanguinis*. *E-GiGi* 2023; 11(2), 152–60. <https://doi.org/10.35790/eg.v11i2.44467>
- Manoppo ES, Wewengkang DS, Novel K. Aktivitas antibakteri ekstrak teripang Holothuria edulis yang diperoleh dari Teluk Manado. *Pharmacon: Jurnal Ilmiah Farmasi* 2017; 6(4):44–54.
- Hisam FL, Taharu FI, Kusrini. Identifikasi jenis-jenis teripang (*Holothuroidea*) pada zona intertidal di perairan Laut Kelurahan Gu Timur Kecamatan Lakudo Kabupaten Buton Tengah. *Jurnal Penelitian Biologi Dan Kependidikan* 2022;1(1):1–10. www.jurnal-umboton.ac.id/index.php/Penalogik
- Sugama K, Adiasmara GIN, Zairin M. Prospek pengembangan teripang pasir (*Holothuria scabra*) sebagai sumber senyawa

- wa bioaktif dan pangan fungsional. In Aspek biologi dan budidaya teripang pasir, *Holothuria scabra*; 2019; Issue 16:128-45.
13. Siringoringo RM, Satria R, Abrar M, Hermanto B, Wibowo K. Monitoring kesehatan terumbu karang dan kesehatan ekosistem terkait. Coral Reef Rehabilitation and Management Program Lembaga Ilmu Pengetahuan 2014:7-8. <http://coremap.oceanografi.lipi.go.id/downloads/8>
 14. Handayani T, Sabariah V, Hambuako RR. Komposisi spesies teripang (*Holothuroidea*) di perairan Kampung Kapisawar Distrik Meos Manswar Kabupaten Raja Ampat. Jurnal Perikanan Universitas Gadjah Mada 2017; 19(1):45. <https://doi.org/10.22146/jfs.26946>
 15. Matruty Y, Watuguly T. Paparan ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus*). Biopendix: Jurnal Biologi, Pendidikan dan Terapan 2016; 2(2): 160-9. <https://doi.org/10.30598/biopendixvol2issue2page160-169>
 16. Dwicahyani T, Sumardianto, Rianingsih L. Uji bioaktivitas ekstrak teripang keling *Holothuria atra* Sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. J.Peng & Biotek.Hasil Pi 2018;7(1):1-8. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1120700020921110%0Ahttps://doi>
 17. Yuliana Y, Ilyas A, Suriani S. Isolasi senyawa bioaktif antibakteri pada ekstrak etanol teripang pasir (*Holothuria scabra*) di Kepulauan Selayar. Al-Kimia 2017; 5(1): 71–80. <https://doi.org/10.24252/al-kimia.v5i1.2340>
 18. Andriyono S, Cahyono TD, Masithah ED. Antibacterial activity of *Phyllophorus* sp. methanol crude extract on vibrio alginolyticus and vibrio harveyi. Journal of Marine and Coastal Science 2022;11(3):81-9. <https://doi.org/10.20473/jmcs.v11i3.37722>
 19. Ervita F, Hafizah I, Sulastriyah. Bioaktifitas antibakteri ekstrak etanol teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* secara *in vitro*. Medula 2015; 3(1):208–13.
 20. Amin FM, Yoswaty D, Nurachmi I. Daya antibakteri ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap pertumbuhan bakteri (*Salmonella typhi*) secara *in vitro*. Journal Online Mahasiswa Universitas Riau 2019;2(2):1–9.
 21. Ariva L, Mulqie L, Sadiyah ER. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol teripang (*Holothuria* sp) terhadap bakteri uji secara *in vitro* antibacterial activities of ethanol extracts sea cucumber (*Holothuria* sp) against *in vitro* test bacteria. Prosiding Farmasi 2019; 5(2): 653-61.
 22. Lingga A, Pato U, Rossy E. Uji Antibakteri ekstrak batang kecombrang (*Nicolai a speciosa Horan*) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. JOM Faperta 2016; 18(2): 33-7. <http://www.tjyybjb.ac.cn/CN/article/downloadArticleFile.do?attachType=PD>
 23. Arma U, Prestya PD, Busman B. Potensi antibakteri teripang timba kolong (*Holothuria* sp.) kepulauan Mentawai Sumatera Barat. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran 2017;29(3):1–4.
 24. Krestiana S, Aristania V, Widayastuti. Daya hambat ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap pertumbuhan bakteri mixed periodontopatogen *in vitro*. Denta 2015;9(1), 48–58. <https://jurnal-denta.hantuh.ac.id/index.php/jurnal/article/view/206%0Ahttps://journal-denta.hantuh.ac.id/index.php/jurnal/article/download/206/172>
 25. Pratiwi R, Nursyaputri F, Indraswary R, Ratnawati ID. The effectiveness of phaleria macrocarpa's leaf nanoemulsion gel on *Staphylococcus aureus* biofilm thickness (*in vitro*). Odonto : Dental Journal 2022;9(1):69. <https://doi.org/10.30659/odj.9.0.69-79>
 26. Panesa MR, Saputera D, Yulia LB. Efektivitas daya hambat ekstrak etanol daun kersen dibandingkan klorheksidin glukonat 0,2% terhadap *Staphylococcus aureus*. Dentin Jurnal Kedokteran Gigi 2018; II(1), 79
 27. Mulangsri DAK, Ningrum RA, Imliyyah N. Antibacterial activity of N-hexane and diethyl ether fraction of *Piper betle* L. leaf against *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* bacteria. Indonesian Journal of Chemical Science 2022;11(1):26–32. <https://doi.org/10.15294/ijcs.v11i1.51850>