

## PENGARUH KONSENTRASI EKSTRAK BUAH KEMUKUS (*Piper cubeba*)

Astriani Amanda, Widjijono, Dyah Irawati  
Bagian Ilmu Biomaterial Kedokteran Gigi FKG UGM

### ABSTRAK

*Streptococcus mutans* merupakan bakteri dominan dalam plak gigi dan penyebab karies gigi. Pengendalian plak dapat dilakukan dengan metode pembersihan secara kimiawi menggunakan bahan antibakteri dalam pasta gigi. Buah kemukus (*Piper cubeba*) mengandung senyawa fenol yang berkhasiat sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi ekstrak etanol buah kemukus dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*.

Bahan utama penelitian ini adalah buah kemukus (*Piper cubeba*), pasta gigi dasar, dan biakan *Streptococcus mutans*. Buah kemukus dibuat ekstrak dengan cara maserasi menggunakan pengekstrak etanol. Dibuat pasta gigi dasar dengan komposisi menurut standar kemudian ditambahkan ekstrak buah kemukus dengan konsentrasi 0%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20% dan 25% sebagai zat terapeutik. Sebanyak 0,1 ml suspensi bakteri *S. mutans* ( $10^8$  CFU/ml) ditanam pada media *Mueller Hinton Agar*, kemudian 0,1 ml pasta gigi ekstrak buah kemukus dari setiap kelompok dimasukkan ke dalam lubang sumuran (diameter 6 mm) pada media tersebut ( $n=6$ ). Media tersebut kemudian diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37° C. Zona hambat yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong dengan ketelitian 0,01 mm.

Data dianalisis menggunakan analisis variansi satu jalur dan  $LSD_{0.05}$ . Pasta gigi dengan konsentrasi ekstrak buah kemukus 0,5%, 1%, 1,5% dan 2% tidak membentuk zona hambat terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Konsentrasi ekstrak buah kemukus 5% hingga 25% dalam pasta gigi berpengaruh bermakna terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* ( $p<0.05$ ). Terdapat perbedaan bermakna nilai rerata antar kelompok ( $p<0,05$ ), kecuali antara kelompok 10% dan kelompok 15% ( $p>0,05$ ). Kesimpulan : Terdapat pengaruh konsentrasi ekstrak etanol buah kemukus 5% hingga 25% dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Konsentrasi ekstrak etanol buah kemukus 25% memiliki daya hambat paling besar.

**Kata kunci:** ekstrak buah kemukus, pasta gigi, daya antibakteri, *Streptococcus mutans*

### ABSTRACT

*Streptococcus mutans* is a dominant bacteria in dental plaque and causes dental caries. The plaque control can be done by chemical cleansing method with antibacterial tooth paste. *Piper cubeba* fruits contains phenolic compounds which have antibacterial effect. The aim of this study was to investigate the effect of *Piper cubeba* extract concentration in tooth paste on the *S. mutans* growth.

The *Piper cubeba* fruits, standard composition tooth paste, and *S. mutans* were used in this research. The *Piper cubeba* fruits were extracted by ethanol using maseration method. Standard composition tooth paste was made and *piper cubeba* extract as therapeutic agents were added in the concentration of 0%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, and 25%. *S. mutans* suspension (0.1 mL with concentration of  $10^8$  CFU/ml), were inoculated on the *Mueller Hinton Agar*, then 0.1 mL tooth paste were put in the well (6 mm diameter) on these agar ( $n=6$ ). The agar were incubated for 48 hours at 37° C. The inhibition zone were measured by digital sliding calipers (0,01 mm accuracy).

Data were analyzed statistically by one way Anova and  $LSD$  (level of significancy 0.05). Tooth paste with 0%, 0.5%, 1%, 1.5% and 2% *Piper cubeba* extract concentration did not showe inhibition zone on the *S. mutans* growth. *Piper cubeba* extract 5% to 25% concentrations influenced the *S. mutan* growth ( $p<0.05$ ). The  $LSD$  showed the differences among the groups, except between 10% and 15% concentration groups ( $p>0.05$ ). Conclusions: the 5% to 25% of *Piper cubeba* ethanol extract concentration in the tooth paste influenced the *S. mutans* growth. The 25% concentration of *Piper cubeba* extract had the highest inhibition effect on the *S. mutans* growth.

**Keywords:** *Piper cubeba* extract, tooth paste, antibacterial effect, *Streptococcus mutans*

### PENDAHULUAN

Karies merupakan penyakit infeksi kronis yang terjadi sebagai akibat demineralisasi email dan dentin oleh asam sebagai hasil fermentasi diet sukrosa dan karbohidrat lainnya oleh bakteri plak<sup>1</sup>. Karies gigi dapat berkembang jika plak mengandung organisme kariogenik dan terjadi fermentasi.

*Streptococcus mutans* merupakan bakteri yang dominan terdapat dalam plak gigi dan signifikan sebagai bakteri etiologi karies gigi<sup>2</sup>.

Ilmu kedokteran gigi pencegahan menurut Leavell dan Clark memiliki konsep tahapan pencegahan yang terdiri dari pencegahan primer, sekunder dan tersier<sup>3</sup>. Aplikasi konsep



pengecahan primer pada periode prepatogenesis terhadap penyakit karies gigi adalah dengan mengontrol plak gigi yang merupakan akumulasi berbagai jenis bakteri patogen penyebab karies gigi<sup>4</sup>. Pengendalian plak antara lain menggunakan metode pembersihan secara mekanis dan kimiawi. Pembersihan secara kimiawi pada dasarnya merupakan mekanisme untuk pencegahan pembentukan plak, menetralkan patogenitas plak, dan mencegah kalsifikasi plak dengan menggunakan bahan-bahan antibakteri yang terkandung dalam pasta gigi maupun obat kumur<sup>7</sup>.

Pasta gigi terutama tersedia dalam bentuk pasta dan serbuk<sup>8</sup>. Pasta gigi merupakan bahan pembersih gigi yang penggunaannya dapat memberikan efek terapeutik maupun kosmetik<sup>7</sup>. Tiga fungsi penting pasta gigi adalah: (1) memberi efek penghilangan debris, plak, dan pelikel (2) meningkatkan pemantulan cahaya dan sifat estetis gigi, dan (3) sebagai zat pembawa agen terapeutik<sup>8</sup>. Komposisi umum pasta gigi mengandung bahan pengikat, humektan, bahan pengawet, bahan perasa, bahan abrasif, deterjen, bahan terapeutik, dan bahan kimia lain<sup>9</sup>. Konsentrasi bahan terapeutik bervariasi antara 0% hingga 2%<sup>7</sup>. Bahan terapeutik antara lain berfungsi sebagai bahan anti karies, pengendali tartar, agen desensitisasi, dan agen remineralisasi<sup>9</sup>. Bahan anti karies memiliki aksi anti bakteri<sup>10</sup>. Bahan terapeutik yang sering ditambahkan dalam pasta gigi antara lain adalah fluor, logam berat, enzim, dan fenol<sup>7</sup>. Mekanisme antibakteri fenol yaitu dengan mendenaturasi protein membran sel bakteri<sup>11</sup>.

Tanaman kemukus (*Piper cubeba*) merupakan tanaman asli Indonesia, terutama di pulau Jawa, Sumatra dan Kalimantan<sup>12</sup>. Secara tradisional, masyarakat banyak memanfaatkan buah kemukus sebagai peluruh air seni, peluruh air liur, pencegah mual dan peluruh angin perut. Buah kemukus mengandung zat kimia seperti minyak atsiri (*cadinene*, *terpineol*, *cineol*, *carene*, *camphor*), *cubebin* dan *piperine*<sup>13</sup>. Buah kemukus juga mengandung *lignan*, *oleoresin*, *terpineol*, *kadinol*, pati, damar, dan minyak lemak<sup>14</sup>. Kandungan fenol dalam buah kemukus adalah *cineol*, *terpineol*, *cadinol*, *cubebol*<sup>15</sup>.

Buah kemukus mengandung resin fenolik yang bersifat antiseptik sehingga sering digunakan untuk pengobatan penyakit-penyakit infeksi<sup>14</sup>. Kandungan fenol dalam buah kemukus memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella*<sup>15</sup>. Ekstrak buah kemukus dengan pengekstrakan etanol pada konsentrasi 20% hingga 35% memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*<sup>16</sup>. Dalam penelitian tersebut menggunakan ekstrak buah kemukus tanpa memakai suatu *vehicle* kecuali air. Daya antibakteri antara lain dipengaruhi oleh spesies bakteri, jumlah bakteri, dan konsentrasi zat antibakteri. Konsentrasi antibakteri yang semakin tinggi maka semakin banyak mikroorganisme yang terbunuh<sup>11</sup>. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsentrasi ekstrak etanol buah kemukus dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Pengetahuan ini dapat menjadi alternatif pemanfaatan ekstrak buah kemukus yang memiliki daya anti bakteri sebagai bahan alami untuk komponen terapeutik di dalam pasta gigi.

## METODE PENELITIAN

Bahan utama dalam penelitian ini adalah buah kemukus (*Piper cubeba*), bahan penyusun pasta gigi (Tabel I), media *Brain Heart Infusion* (CM, Inggris), media *Mueller Hinton Agar* (CM 337, Amerika), etanol 60%, dan bakteri *Streptococcus mutans*. Alat utama penelitian adalah mortar dan *pestle*, piring petri, tabung reaksi, pipet mikro, inkubator, dan jangka sorong digital (Mitutoyo, Jepang).

Pembuatan pasta gigi dibuat dengan formula Volpe (1977) yang dimodifikasi (Tabel I)<sup>7</sup>. Pasta gigi dasar dengan berat 200 gram dibuat dengan cara mencampur kalsium karbonat 70 gram, *saccharin* 2,8 gram, *carmyn* 0,2 gram sampai homogen dalam mortar, kemudian ditambahkan campuran *carboxymethylcellulose* seberat 4 gram dan air 30 cc, minyak permen 3 gr, dan gliserin 40 gram. Pembuatan ekstrak buah kemukus dilakukan dengan cara maserasi menggunakan pengekstrakan etanol 60% hingga diperoleh ekstrak berbentuk padatan lunak, berwarna coklat kehitaman.

Tabel 1. Formulasi pasta gigi yang mengandung ekstrak buah kemukus 0-25% (modifikasi Volpe)

Bahan	Fungsi	% Berat
Kalsium karbonat	Sebagai bahan abrasif	35%
<i>Carboxymethylcellulose</i>	Sebagai bahan pengikat	2%
<i>Saccharin</i>	Sebagai bahan pemanis	1,4%
Minyak permen	Sebagai bahan penyedap	1,5%
<i>Carmyn</i>	Sebagai bahan pewarna	0,1%
Gliserin	Sebagai humektan	20%
Air	Sebagai agen suspensi	15%
Ekstrak buah kemukus	Sebagai bahan terapeutik	0-25%

Dibuat pasta gigi yang terdiri dari ekstrak buah kemukus (ekstrak) dan pasta dasar seberat 15 gram untuk 10 kelompok, yaitu:

1. Kelompok konsentrasi 0% (15 gr pasta dasar);
2. Kelompok konsentrasi 0,5% (0,075 gr ekstrak dan 14,925 gr pasta gigi dasar);
3. Kelompok konsentrasi 1% (0,15 gr ekstrak dan 14,85 gr pasta gigi dasar);
4. Kelompok konsentrasi 1,5% (0,225 gr ekstrak dan 14,775 gr pasta gigi dasar);
5. Kelompok konsentrasi 2% (0,3 gr ekstrak dan 14,7 gr pasta gigi dasar);
6. Kelompok konsentrasi 5% (0,75 gr ekstrak dan 14,25 gr pasta gigi dasar);
7. Kelompok konsentrasi 10% (1,5 gr ekstrak dan 13,5 gr pasta gigi dasar);
8. Kelompok konsentrasi 15% (2,25 gr ekstrak dan 12,75 gr pasta gigi dasar);
9. Kelompok konsentrasi 20% (3 gr ekstrak dan 12 gram pasta gigi dasar);
10. Kelompok konsentrasi 25% (3,75 gr ekstrak dan 11,25 gram pasta gigi dasar);

Pemeriksaan daya anti bakteri sediaan pasta gigi ekstrak buah kemukus terhadap *Streptococcus mutans* menggunakan



metode difusi. Sebanyak 0,1 ml suspensi bakteri *Streptococcus mutans* ( $10^8$  CFU/ml) ditanam pada media *Mueller Hinton Agar* dalam piring petri dan diratakan dengan *spreader*. Dibuat 5 sumuran pada media agar dengan diameter 6 mm. Sumuran diisi 0,1 ml pasta gigi ekstrak buah kemukus dari setiap kelompok ( $n=6$ ). Selanjutnya media tersebut diinkubasikan di dalam inkubator pada suhu  $37^\circ\text{C}$  selama 48 jam. Zona radikal di sekitar lubang sumuran diukur dengan jangka sorong hingga ketelitian 0,01 mm. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan Anava satu jalur dan  $\text{LSD}_{0,05}$ .

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terbentuk zona hambatan di sekeliling sumuran pada kelompok 0% (kontrol) serta pada kelompok pasta gigi dengan kandungan ekstrak buah kemukus konsentrasi 0,5%, 1%, 1,5%, dan 2% sedangkan untuk konsentrasi ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi 5%, 10%, 15%, 20%, dan 25% terbentuk zona hambatan. Hasil pengukuran rerata zona hambatan terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* pada kelompok konsentrasi 5% hingga 25% dapat dilihat pada Tabel II. Hasil uji Anava 1 jalur (Tabel II) menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna konsentrasi ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* ( $p<0,05$ ). Hasil uji LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna daya hambat terhadap *Streptococcus mutans* antar sebagian besar kelompok perlakuan (Tabel III).

Tabel 2. Nilai rerata dan simpangan baku zona hambat ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* (mm).

Konsentrasi ekstrak buah kemukus	Rerata dan simpangan baku
5%	1,61 ± 0,07
10%	3,29 ± 0,23
15%	3,45 ± 0,21
20%	3,92 ± 0,28
25%	5,96 ± 0,38

Tabel 3. Rangkuman hasil uji Anava satu jalur pengaruh konsentrasi ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*.

Zona Hambat	Jumlah Kuadrat (JK)	Derajat bebas (db)	Rerata Kuadrat (RK)	F hitung (F)	Probabilitas (p)
Antar perlakuan	59,22	4	14,55	228,12	0,01
Dalam perlakuan	1,59	25	0,06		
Total	59,82	29			

Tabel 4. Hasil uji  $\text{LSD}_{0,05}$  antar kelompok konsentrasi ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*.

Konsentrasi ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi	Konsentrasi ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi				
	5%	10%	15%	20%	25%
5%		1,68*	1,83*	2,31*	4,34*
10%			0,15	0,63*	2,67*
15%				0,47*	2,51*
20%					2,04*
25%					

Keterangan : \* = perbedaan bermakna

## PEMBAHASAN

Ekstrak buah kemukus dalam penelitian ini diperoleh dari hasil ekstraksi menggunakan metode maserasi. Hasil ekstraksi menggunakan metode tersebut kemungkinan menghasilkan suatu *crude extract* yang di dalamnya masih terkandung senyawa-senyawa selain fenol sehingga perlu dilakukan proses pemurnian terlebih dahulu untuk mendapatkan senyawa fenol murni dari ekstrak buah kemukus. *Crude extract* menyebabkan kadar fenol yang terkandung dalam ekstrak buah kemukus 0% hingga 2% dalam pasta gigi belum memenuhi kadar hambat minimal (KHM) dan kadar bunuh minimal (KBM) terhadap pertumbuhan mikroba<sup>17</sup>. Fenol pada konsentrasi 0,2% bersifat bakteristatik, sedangkan pada konsentrasi lebih dari 1% bersifat bakterisid<sup>18</sup>. Diperkirakan bahwa pasta gigi ekstrak *crude* buah kemukus 0% hingga 2% mengandung kadar fenol di bawah 0,2% sehingga tidak membentuk daerah hambatan.

Berdasarkan analisis variansi satu jalur yang telah dilakukan, pasta gigi dengan konsentrasi ekstrak buah kemukus 5%, 10%, 15%, 20%, dan 25% mempunyai pengaruh bermakna terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Pengaruh tersebut tampak dari perbedaan zona hambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Konsentrasi ekstrak buah kemukus 5% hingga 25% dalam pasta gigi senyawa fenoliknya telah berefek sebagai anti bakteri. Hal ini mungkin disebabkan konsentrasi fenol yang terdapat dalam pasta gigi ekstrak buah kemukus pada konsentrasi 5% sampai 25% sudah memenuhi atau melebihi nilai KHM ( $\geq 0,2\%$ ). Fenol yang berfungsi sebagai zat antibakteri berdifusi ke dalam media agar yang telah ditanami bakteri dan membunuh bakteri di zona tersebut. Diameter zona hambatan yang terbentuk tergantung dari daya resap zat antibakteri ke dalam media agar dan sensitifitas bakteri terhadap suatu zat antibakteri<sup>19</sup>.

Hasil uji LSD menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara pasta gigi dengan ekstrak buah kemukus 10% dan 15%. Hal ini diperkirakan karena perbedaan konsentrasi senyawa fenol antara kedua kelompok tersebut berada antara 0,2% yang bersifat bakteristatik dan 1% yang bersifat bakterisid. Meskipun ada peningkatan diameter zona hambat tetapi perbedaannya tidak bermakna. Hasil penelitian dengan standar komposisi pasta gigi yang mengandung bahan terapanik 0% hingga 2% tidak menunjukkan daya hambat terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Untuk memenuhi formula standar tersebut perlu dilakukan pemurnian *crude extract* buah



kemukus yang dipergunakan sehingga diperoleh senyawa fenol murni yang berasal dari ekstrak buah kemukus.

Penelitian ini hanya menunjukkan adanya pengaruh konsentrasi ekstrak etanol buah kemukus dalam pasta gigi terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Metode pengujian daya anti bakteri pada penelitian ini menggunakan metode difusi sehingga tidak bisa diketahui konsentrasi ekstrak etanol buah kemukus dalam pasta gigi yang efektif dan efisien. Efektifitas dan efisiensi antibakteri perlu diselidiki dengan menggunakan metode dilusi. Pada penelitian menggunakan metode dilusi dibuat beberapa variasi konsentrasi bahan antibakteri yang kemudian dapat diamati KHM dan KBM terhadap pertumbuhan bakteri. Kadar hambat minimal dan kadar bunuh minimal penting untuk menghindari penggunaan bahan antibakteri yang berlebihan dan penentuan dosis antibakteri yang efektif dan efisien<sup>20</sup>.

#### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol buah kemukus dengan konsentrasi 5% hingga 25% dalam pasta gigi berpengaruh terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*.
2. Ekstrak etanol buah kemukus dengan konsentrasi 25% dalam pasta gigi memiliki daya hambat terbesar terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*.

#### SARAN

1. Perlu dilakukan pemurnian *crude extract* buah kemukus, untuk memenuhi standar konsentrasi sebagai bahan antibakteri dalam pasta gigi.
2. Perlu dilakukan penelitian efektifitas dan efisiensi daya anti bakteri ekstrak buah kemukus dalam pasta gigi dengan metode dilusi.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kidd EA. and Bechal.; *Dasar-dasar Karies dan Penanggulangannya* (terj), Jakarta, EGC, 1991:1-4.
2. McGhee JR. and Michalek SM.; *Oral Streptococci with Emphasis on Streptococcus mutans*, dalam McGhee JR., Michalek SM. and Cassel GH (ed.); *Dental Microbiology*, Philadelphia, Harper and Row Publisher, 1982:680-1, 685-6.
3. Niken Widiyanti S.; *Pengantar Ilmu Kedokteran Gigi Pencegahan*, Yogyakarta, Medika-Fakultas Kedokteran UGM, 2005:11.
4. Marsh P. and Martin MV.; *Oral Microbiology*, 4<sup>th</sup> ed., Oxford, Wright, 1999:50-58, 70-118, 687.
5. Houwink B., Di.ks OB., Cramwinckel AB, Crielaers JA., Dermaut LR., Eijkman MAJ., Huis In't veld JHJ., Konig KG., Moltzer G., van Palenstein WH., Pilot T., Roukema PA., Schautteet H., Tan HH., van de Velden-Veldkamp I. and Woltgens JHM.; *Ilmu Kedokteran Gigi Pencegahan* (terj), Yogyakarta, Gadjah Mada University Press, 1993:232, 276, 295, 303.
6. Craig RG., Powers JM. and Wataha JC.; *Dental Materials Properties and Manipulation*, 8<sup>th</sup> ed., St. Louis, Mosby Inc., 2004:121-3.
7. Volpe AR., Dentrifices and Mouth Rinses, dalam Caldwell R.C. dan Stallard, R.E., (ed.): *A Text Book of Preventive Dentistry*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1977: 175-182,185-6.
8. Anusavice KJ. and Phillips; *Science of Dental Materials*, 11<sup>th</sup> ed., St. Louis, Elsevier Science, 2003:373-6.
9. Powers JM., Sakaguchi RL. and Craig's; *Restorative Dental Materials*, 12<sup>th</sup> ed., St. Louis, Mosby Elsevier, 2006:162-5.
10. Storehagen S., Ose N. and Midha S.; *Dentifrices and Mouthwashes Ingredients and Their Use*, 2003, [http://www.odont.uio.no/studier/semesterboker/felles/prosje\\_ktopgaver/H98/Storehagen\\_Ose\\_Midha.pdf](http://www.odont.uio.no/studier/semesterboker/felles/prosje_ktopgaver/H98/Storehagen_Ose_Midha.pdf), Diunduh pada 01/10/2005.
11. Pelczar MJ. and Chan EC.; *Dasar-dasar Mikrobiologi II* (terj), Jakarta, UI Press., 1988.:452-8, 489-490.
12. Kloppenburg-Versteegh J.; *Petunjuk Lengkap Mengenai Tanaman-tanaman di Indonesia dan Khasiatnya sebagai Obat-obatan Tradisionil*, jilid 1, Yogyakarta, CD.RS. Bethesda dan Andi Offset, 1983:91.
13. Soedarsono; *Tumbuhan Obat Hasil Penelitian*, Sifat- sifat, dan Penggunaan, Yogyakarta, PPOT-UGM, 1996:112.
14. Gunawan D. dan Mulyani S.; *Ilmu Obat Alam (Farmakognosi)*, Jilid 1, Jakarta, Penebar Swadaya, 2004:116.
15. Pioneer Enterprise, Piper Cubeba, 2005, [Http://www.uni\\_graz.at/~katzer/leng.Pipe\\_cub.html](http://www.uni_graz.at/~katzer/leng.Pipe_cub.html). Diunduh pada 27/3/2005.
16. Runting N.; *Pengaruh Variasi Konsentrasi Ekstrak Buah Kemukus (Piper cubeba) terhadap Pertumbuhan Bakteri Streptococcus mutans (In Vitro)*, Yogyakarta, Skripsi Fakultas Kedokteran Gigi UGM, 2006:27.
17. Anonim; *Farmakologi dan Terapi*, ed.4, Jakarta, FK UI, 2005:571.
18. Tripathi KD.; *Essentials of Medical Pharmacology*, 5<sup>th</sup> ed., New Delhi, Jaypee Brothers, 2003:805.
19. Bonang G. dan Koeswardono ES.; *Mikrobiologi Kedokteran untuk Laboratorium dan Klinik*, Jakarta, Gramedia, 1982:114-6.
20. Tortora GJ., Funke BR. and Case CL.; *Microbiology an Introduction*, San Fransisco, Addison Wesley Longman Inc., 2001:187.