

UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI SEDIAAN OBAT KUMUR EKSTRAK ETANOL DAUN MANGGA HARUMANIS (*Mangifera indica, L*) TERHADAP *STREPTOCOCCUS MUTANS* PENYEBAB KARIES GIGI

Lusi Nurdianti, Desy Cahyalaelani, Winda Trisna Wulandari, Fajar Setiawan
Pharmacy Departement, Bakti Tunas Husada Institute of Health Science, Indonesia
Email: lusinurdianti@stikes-bth.ac.id

Received: 3 Mei 2020; Revised: 9 Mei 2020; Accepted: 3 Mei 2020; Available online: 1 Juni 2020

ABSTRACT

Dental caries is a disease of the oral cavity caused by the bacterium *Streptococcus mutans*. Treatment is usually done by using mouthwash which if used continuously will cause side effects. Therefore, need to develop mouthwash preparations from natural ingredients. One of the potential plants is mango harumanis (*Mangifera Indica, L*) leaves which contain flavonoids, saponins, tannins and polyphenols as antibacterial. This study aims to determine the activity of the ethanol extract of harumanis mango leaves mouthwash that can affect the growth of *streptococcus mutans*' bacteria and produce stable preparations during the storage period. By varying the concentration of harumanis mango leaf extracts of 10, 15, and 20%, the concentration was based on the MIC results of the ethanol extract of harumanis mango leaf. The results of testing preparations that have the potential as an antibacterial are in formula III with the formation of the largest inhibitory zone of 5.35 mm, formula II 5.06 mm, formula III 3.26 mm. The mouthwash of ethanol extract of harumanis mango leaves (*Mangifera Indica, L*) meets the requirements and the preparation is stable in a 30-day storage period.

Keywords: caries, *Streptococcus mutant*, mouthwash, *Mangifera indica, L*

ABSTRAK

Karies gigi merupakan penyakit rongga mulut yang disebabkan oleh bakteri *Streptococcus mutan*. Pengobatan biasanya dilakukan dengan penggunaan obat kumur yang apabila digunakan secara terus menerus akan menimbulkan efek samping. Maka dari itu perlu dikembangkan sediaan obat kumur dari bahan alami. Salah satu tanaman yang berpotensi adalah daun mangga harumanis (*Mangifera indica, L*) yang mengandung flavonoid, saponin, tanin dan polifenol sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sediaan obat kumur ekstrak etanol daun mangga harumanis yang dapat mempengaruhi pertumbuhan bakteri *streptococcus mutan* dan menghasilkan sediaan yang stabil pada masa penyimpanan. Dengan memvariasikan konsentrasi ekstrak daun mangga harumanis 10, 15, dan 20%, konsentrasi tersebut, berdasarkan hasil KHM ekstrak etanol daun mangga harumanis. Hasil pengujian sediaan yang berpotensi sebagai antibakteri yaitu pada formula III dengan terbentuknya zona hambat paling besar yaitu 5,35 mm, formula II 5,06 mm, formula III 3,26mm.. Sediaan obat kumur ekstrak etanol daun mangga harumanis (*Mangifera Indica, L*) memenuhi persyaratan dan sediaan tersebut stabil pada masa penyimpanan 30 hari.

Kata kunci: Karies, *Streptococcus mutan*, obat kumur, *Mangifera indica, L*

PENDAHULUAN

Karies gigi merupakan penyakit rongga mulut yang paling sering terjadi dengan angka prevalensi tertinggi dibandingkan dengan penyakit-penyakit mulut lainnya yaitu 90,05% (Chrismirina *et.al*, 2011).

Salah satu bakteri yang secara umum dianggap sebagai agen utama penyebab karies gigi adalah *Streptococcus mutan*. Komponen plak gigi dari mikroorganisme normal rongga mulut ini dapat menjadi patogen jika populasinya meningkat sehingga proses karies berlangsung lebih cepat (Natarini, 2007)

Penggunaan antibakteri pada *mouthwash* dalam jangka waktu yang lama akan menimbulkan efek samping yang merugikan. Salah satu efek sampingnya adalah pada penggunaan khlorheksidin yang menimbulkan efek samping diantaranya iritasi pada mukosa mulut, perubahan warna pada gigi dan pembengkakan kelenjar parotis. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan obat dari bahan alam yang lebih aman dan efektif untuk digunakan.

Telah dilakukan penelitian oleh (Rizka, 2013) pada daun mangga harumanis (*Mangifera Indica, L*) yang memiliki kandungan metabolit sekunder diantaranya flavonoid, saponin, tanin dan polifenol yang berpotensi sebagai antibakteri, dan telah dilakukan pengujian aktivitas ekstrak etanol daun mangga harumanis (*Mangifera Indica, L*) yang dapat mempengaruhi pertumbuhan bakteri streptococcus mutan penyebab timbulnya plak di gigi.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka akan dibuat sediaan obat kumur ekstrak etanol daun mangga harum manis (*Mangifera Indica, L*) yang berpotensi sebagai antibakteri dan memiliki stabilitas sediaan yang baik.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi blender, neraca analitik cawan penguap, kertas saring, kertas saring bebas abu, spiritus, tanur (*Wisetherm*[®]), viscometer *Brookfield*, sentrifugasi (H-C-8[®]), pH universal, oven, pipet volume, rotary vaccum evaporator (*Eyela*[®]), autoklaf, mikro pipet, cawan Petri, ose, jangka sorong, dan *dry sterilisator* dan inkubator (*Memmert*[®]).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya daun mangga harumanis (*Mangifera Indica, L*), etanol 70%, HCl 2N, pereaksi *Mayer*, Pereaksi *Dragendroff*, logam Mg, amil alkohol, CHCl₃, Vanilin-H₂SO₄, Pereaksi *Lieberman Burchard*, Pereaksi FeCl₃, larutan gelatin 1%, bakteri *Streptococcus mutan* ATCC 25175, MHA (*Mueller Hinton Agar*), NA (*Nutrient Agar*) natrium sakarin, natrium benzoat, menthol, gliserin, tween 80, NaCl Fisiologis.

Penyiapan dan Pengolahan Sampel

Sortasi basah dilakukan untuk memisahkan cecairan. Selanjutnya pencucian simplisia dengan air bersih dengan menggunakan air yang mengalir. Lalu simplisia dirajang untuk mempermudah penggilingan, dan pengeringan. Pengeringan dilakukan dengan menggunakan oven dengan suhu antara 30-90°C. Kemudian dilakukan sortasi kering dengan memisahkan benda asing yang tertinggal pada simplisia kering. Simplisia yang siap untuk digunakan kemudian di haluskan dibuat serbuk dengan menggunakan blender.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia meliputi uji terhadap simplisia dan ekstrak kental yang dilakukan menggunakan uji tabung dan cawan yang terdiri dari uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin,

Parameter Simplisia

Parameter yang diuji meliputi uji kadar air dan uji kadar abu total sesuai dengan acuan Badan POM dan hasilnya dibandingkan dengan persyaratan yang tertera pada buku Farmakope Herbal Indonesia.

Pembuatan Ekstrak

Proses pembuatan ekstrak daun mangga harumanis (*Mangifera indica L.*) dengan metode maserasi dengan etanol 70%. Rendam selama 6 jam sambil sesekali diaduk kemudian diamkan selama 18 jam, dan disaring untuk mendapatkan maserat. Kumpulkan maserat dan hasil maserasi kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 70°C (Kurniasih, 2016).

Pengujian Aktivitas dan KHM ekstrak etanol daun mangga harumanis (*Mangifera Indica, L*)

Dibuat ekstrak etanol daun mangga harum manis (*Mangifera Indica L*) dengan konsentrasi 10 - 100%. Sebanyak 0,2 mL suspensi bakteri dan ±20 mL MHA dimasukkan ke dalam cawan petri yang steril. Biarkan hingga mengeras, dan kemudian diberi lubang sebanyak 4 lubang pada masing-masing cawan Petri.

Ke dalam lubang dimasukkan ekstrak etanol daun mangga harumanis (*Mangifera Indica L*) sebanyak 50 µL pada lubang di masing-masing cawan Petri. Kemudian di inkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Ukur diameter zona hambat yang terbentuk dan menentukan KHM dilihat dari konsentrasi terkecil yang masih dapat menghambat pertumbuhan *bakteri streptococcus mutan*.

Pembuatan Sediaan Obat Kumur

Semua bahan ditimbang, kemudian Tween 80 dicampur dengan air dan diaduk sampai larut (campuran 1). Natrium sakarin, natrium benzoat dan gliserin dilarutkan dengan aquadest selanjutnya ekstrak etanol daun mangga harum dicampur dengan mentholum sampai larut dan homogen (campuran 2). Campurkan campuran 1 dan 2 sampai homogen. Masukkan kedalam wadah yang telah dikalibrasi. Berikut formula sediaan obat kumur.

Formulasi Sediaan Obat Kumur

Berikut merupakan formula sediaan obat kumur

Tabel 1. Formulasi sediaan obat kumur

Bahan	Formula (% b/v)			
	0	I	II	III
Ekstrak etanol daun mangga	-	X	X	X
Tween 80	10	10	10	10
Gliserin	2,5	2,5	2,5	2,5
Natrium Sakarin	0,1	0,1	0,1	0,1
Natrium Benzoat	0,5	0,5	0,5	0,5
Mentholum	0,2	0,2	0,2	0,2
Aquadest ad	100	100	100	100

Ket: x = konsentrasi berdasarkan KHM ekstrak

Evaluasi Sediaan

Uji Oranoleptik

Pengamatan sediaan obat kumur dilakukan dengan mengamati sifat fisik sediaan obat kumur dari segi rasa, penampilan, aromadan kejernihan selama penyimpanan 30 hari (Depkes, 1995).

Uji pH

Pengukuran pH menggunakan pH meter. Sediaan uji dilarutkan dengan aquadest kemudian diukur menggunakan pH meter dan amati nilai dari pH sediaan. Pengukuran dilakukan terhadap masing-masing sediaan selama 30 hari (Depkes, 1995).

Uji Viskositas

Pengukuran viskositas sediaan obat kumur dengan menggunakan alat *Viscometer Brookfield*. Wadah di isi 100 mL dengan sediaan yang akan diuji lalu dipasang *spindel* yang sesuai.

Uji sentrifugasi

Sediaan obat kumur 2 mL dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi, kemudian dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 30 menit. Hasil sentrifugasi dapat diamati dengan adanya pemisahan atau tidak (Anvisa, 2004).

Uji Cycling test

Sediaan disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam, lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu 40°C selama 24 jam, waktu selama penyimpanan dua suhu tersebut dianggap satu siklus. Percobaan ini diulang sebanyak 6 siklus dan dibandingkan kondisi fisik sediaan sebelum dan sesudah diuji (Hyunh-BA, Kim, 2008).

Uji aktivitas antibakteri sediaan obat kumur

Sebanyak 0,2 mL suspensi bakteri dan ± 20 mL MHA dimasukkan ke dalam cawan petri yang steril. Gerakan cawan petri dengan memutar hingga tercampur merata, biarkan hingga mengeras, dan kemudian diberi lubang sebanyak 4 lubang pada masing-masing cawan petri. Kedalam lubang dimasukkan sediaan obat kumur ekstrak etanol daun mangga sebanyak 50 μ L. Kemudian di inkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Ukur diameter zona hambat yang terbentuk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengolahan Sampel

Sebanyak 1 kg daun mangga harumanis (*Mangifera indica*, L.) yang telah dicuci dan dibersihkan dengan air mengalir kemudian dikeringkan di dalam oven pada suhu 60°C. Kemudian simplisia kering dihaluskan dengan cara *diblender* sehingga diperoleh serbuk simplisia sebanyak 600 gram.

Parameter Simplisia

Kadar air

Pemeriksaan kadar air dilakukan dengan metode destilasi azeotrop. Dimana prinsip dari destilasi azeotrop yaitu menggunakan pelarut yang tidak saling tercampur dan titik didih yang berbeda. Persentase kadar air yang diperoleh yaitu sebesar 4%. Dimana menurut BPOM persyaratan kandungan air dalam simplisia tidak boleh lebih dari 10%. Banyaknya kadar air yang terkandung pada simplisia dapat mempengaruhi mutu simplisia karena air merupakan media yang baik bagi pertumbuhan mikroorganisme.

Kadar Abu Total

Dilakukan dengan cara pengabuan kering, dengan memijarkan 1 gram sampel pada suhu 600°C. Kadar abu total menggambarkan pada sampel tersebut mengandung cemaran mineral. Dari hasil kadar abu total diperoleh sebesar 2,25% masih memenuhi persyaratan menurut BPOM karena kadar abu total yang didapat tidak lebih dari 10%.

Hasil Ekstraksi

Serbuk simplisia daun mangga harumanis 450 gram dimaserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Pemilihan pelarut berdasarkan sifat kelarutan dari senyawa metabolit yang akan ditarik. Pemilihan metode maserasi didasarkan pada sifat senyawa yang akan diambil yang bersifat termolabil, sehingga dengan memilih metode tersebut untuk menghindari rusaknya senyawa yang akan diekstraksi. Dalam maserasi, perendaman menggunakan pelarut yang akan menyebabkan pemecahan dinding sel sehingga metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan keluar dan terlarut ke dalam pelarut. Hasil rendemen daun mangga harumanis sebesar 15,602%, didapat ekstrak kental sebesar 70,21 gram.

Skrining Fitokimia

Tabel 3. Skrining fitokimia

Golongan	Ekstrak	Simplisia
Flavonoid	+	+
Saponin	+	+
Tanin	+	+
Polifenol	+	+

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Mangga Harumanis (*Mangifera indica, L*)

Uji aktivitas ekstrak etanol daun mangga arumanis menggunakan metode difusi sumur dengan menggunakan media MHA(*Mueller Agar Hinton*).

Tabel.4 Hasil Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun mangga harumanis

Konsentrasi (%)	Zona Hambat (mm) rata-rata±SD
Blanko	-
10	10,86±0,007
20	11,36±0,007
30	14,05±0,007
40	14,44±0,014
50	14,62±0,007
60	16,75± 0,014
70	17,17±0,007
80	17,42±0,007
90	18,40±0,014
100	18,57±0,014

Keterangan : n= 3 kali pengulangan

Uji aktivitas ekstrak etanol daun mangga arumanis menggunakan metode difusi sumur dengan menggunakan media MHA(*Mueller Agar Hinton*).

Zona hambat tersebut menggambarkan kekuatan zat aktif yang berperan sebagai antibakteri diantaranya, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol. Flavonoid bekerja melalui beberapa mekanisme, yaitu merusak membran sitoplasma bakteri, menghambat sintesis asam nukleat, menghambat metabolisme energi, menghambat sintesis dinding sel bakteri, dan menghambat sintesis membran sel (Mohamed et., Al, 2010). Tanin memiliki kemampuan dalam menghambat fungsi membran dan dinding sel bakteri (Mahatmi, et al., 2012). Sedangkan Saponin bekerja dengan mengganggu dan merusak membran sel, dengan cara berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan, lalu mengikat membran sitoplasma yang menyebabkan kebocoran sitoplasma, sehingga akan mengakibatkan kematian sel(Taufik , et al., 2015). Polifenol memiliki kemampuan untuk merusak dinding sel bakteri (Epan, et al., 2007).

Hasil Penentuan KHM

Tabel.5 Hasil KHM

Konsentrasi (%)	Zona Hambat (mm) rata-rata±SD
Blanko	-
10	10,86±0,007
9	9,06±0,014
8	8,32±0,007

7	7,86±0,014
6	5,20±0,007
5	5,10±0,141
4	3,60±0,021
3	1,16±0,014
2	-
1	-

Keterangan: n=3 kali pengulangan

Berdasarkan hasil pada konsentrasi 1 % dan 2% tidak terbentuk zona hambat dan pada konsentrasi 3% terbentuk konsentrasi 1,16 mm., sehingga konsentrasi 3% merupakan konsentrasi hambat minimum yang masih dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*.

Pembuatan Sediaan Obat kumur Ekstrak Etanol Daun Mangga Harumanis

Sediaan dibuat menjadi 4 formula diantaranya formula 0 (basis tanpa ekstrak), formula 1 (basis dengan ekstrak daun mangga harumanis 10%), formula 2 (basis dengan ekstrak daun mangga harumanis 15%), dan formula 3 (basis dengan ekstrak daun harumanis 20%). Konsentrasi ekstrak pada masing-masing formula tersebut berdasarkan hasil dari penetapan konsentrasi hambat minimum (KHM).

Basis yang digunakan diantaranya natrium benzoat berfungsi sebagai zat pengawet supaya sediaan tidak mudah rusak selama penyimpanan. Natrium sakarin berfungsi sebagai pemanis sehingga dapat mengurangi dan menutupi rasa yang pahit atau tidak sedap yang dihasilkan dari ekstrak daun mangga harumanis. Mentol berfungsi untuk pewangi sehingga dapat menutupi bau tidak sedap yang dihasilkan dari ekstrak daun mangga arumanis. Tween 80 merupakan surfaktan non-ionik yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan. Fungsi surfaktan juga sebagai agen pembusa, dan dapat mengangkat plak dan sisa makanan pada gigi. Gliserin merupakan yang berfungsi untuk mempertahankan kelembaban dan mempertahankan air pada sediaan sehingga tidak terjadi pengkerakan pada sediaan.

Pada formula tidak ditambahkan alkohol karena alkohol memiliki efek samping yaitu dapat mengurangi produksi saliva dan mengiritasi mukosa mulut yang dapat menyebabkan penebalan jaringan mukosa, dan alkohol juga dapat mempengaruhi lidah sehingga indra pengecap terganggu.

Evaluasi Sediaan

Pemeriksaan Organoleptik

Pemeriksaan organoleptik dilakukan dengan cara mengamati sediaan selama masa penyimpanan 30 hari. Pemeriksaan organoleptik meliputi warna, rasa, dan aroma. Pengujian dilakukan pada minggu ke 0, 1, 2, 3, dan 4. Berdasarkan hasil pemeriksaan diperoleh hasil bahwa tidak terjadi perubahan selama masa penyimpanan. Hasil pemeriksaan organoleptik dapat dilihat pada **gambar 1**.



F0 F1 F2 F3
Gambar 1. Hasil uji organoleptik

Gambar 1. Sediaan obat kumur ekstrak etanol daun mangga harumanis

Uji pH

Hasil pemeriksaan uji pH menunjukkan bahwa sediaan obat kumur yang dibuat memenuhi persyaratan, dimana syarat pH pada sediaan obat kumur yang baik adalah sesuai dengan pH mulut yaitu sebesar 6-7 (Sudewi et. Al, 2018)

Tabel.6 Hasil Uji pH Sediaan

Formula	Minggu ke-				
	0	1	2	3	4
F0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
F1	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
F2	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
F3	6,5	6,5	6,5	6,5	6,1

Uji Viskositas

Pengujian dilakukan dengan menggunakan viskometer brookfield spindel no.2 dengan kecepatan 60 rpm. Pengukuran viskositas penting untuk dilakukan karena dapat mempengaruhi mudah tidaknya sediaan mengalir keluar dari wadah sehingga mudah diaplikasikannya. Daya tuang suatu sediaan cair dipengaruhi oleh viskositas suatu sediaan.

Tabel.7 Hasil Viskositas Sediaan

Minggu ke-	Formula (Cps)			
	0	1	2	3
0	7,33	7,67	7,67	8,00
1	3,33	7,67	7,64	8,00
2	7,33	7,65	7,61	7,87
3	7,33	7,63	7,50	7,80
4	7,33	7,63	7,35	7,80

Dari hasil pengujian adanya perubahan nilai viskositas yang perbedaannya tidak terlalu jauh dari minggu ke-0 sampai minggu ke-4 sediaan semakin encer, keadaan tersebut terjadi karena adanya beberapa faktor yang mempengaruhi nilai viskositas diantaranya temperatur, konsentrasi zat (Sukardjo, 2000).

Uji Sentrifugasi

Uji sentrifugasi dilakukan dengan menggunakan alat sentrifugator, sebanyak 2 mL dimasukan pada tabung sentrifugasi dengan kecepatan 3000rpm selama 30 menit. Uji sentrifugasi bertujuan untuk mengevaluasi dan memprediksi kestabilan sediaan dengan mengamati adanya pemisahan atau tidak secara visual.(Anvisa, 2004)

Dari hasil pengujian dari minggu ke-0 sampai minggu ke-4 tidak terjadinya pemisahan fase pada sediaan obat kumur, sehingga sediaan tersebut stabil pada masa penyimpanan selama 30 hari.

Uji Cycling test

Pengujian ini dilakukan untuk menguji kestabilan sediaan obat kumur ekstrak etanol daun mangga harumanis dari segi organoleptik serta ada atau tidaknya pemisahan selama masa penyimpanan pada temperatur 4°C, pada suhu 25°C dan 40°C selama 24 jam, pengujian tersebut dilakukan selama 6 siklus.

Berdasarkan hasil pengujian dari masing-masing formula pada semua siklus dengan perbedaan suhu tidak menunjukkan adanya perubahan tampilan fisik ataupun visual baik pada suhu 4°C, 25°C dan 40°C. hasil tersebut menunjukkan bahwa sediaan stabil selama masa penyimpanan.

Uji Aktivitas Sediaan Obat Kumur Ekstrak Etanol Daun Mangga Harumanis (*Mangifera indica, L*)

Uji aktivitas sediaan obat kumur daun mangga harumanis menggunakan metode difusi sumur dengan menggunakan media MHA(*Mueller Agar Hinton*). Hasil aktivitas sediaan obat kumur dapat dilihat pada tabel.8

Tabel.8 Hasil Uji Aktivitas Sediaan Obat kumur Ekstrak Etanol Daun Mangga Harumanis

Formula	Zona Bening (mm)
Kontrol (+)	13,07
Formula 0	-
Formula I	3,26
Formula II	5,06
Formula III	5,35

Pada formula I, II dan III terdapat zona hambat, untuk formula I memiliki zona hambat 3,26 mm, untuk formula II memiliki zona hambat 5,06 mm, dan untuk formula III memiliki zona hambat 5,35 mm. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak pada sediaan semakin besar zona hambat yang terbentuk. Zona hambat yang terbentuk menggambarkan kemampuannya sebagai antibakteri.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun mangga harumanis (*Mangifera indica, L*) memiliki aktivitas terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* dengan KHM pada konsentrasi ekstrak 3% sebesar 1,16 mm. Hasil evaluasi fisik sediaan obat kumur menunjukkan sediaan tersebut stabil pada masa penyimpanan selama 30 hari. Uji aktivitas sediaan obat kumur ekstrak etanol daun mangga harumanis (*Mangifera indica, L*) memperlihatkan adanya aktivitas sebagai antibakteri dari sediaan formula III (5,35mm), formula II (5,06mm) dan formula I (3,26mm).

DAFTAR PUSTAKA

1. Agoes, G., 2015, Sediaan Kosmetika : Penerbit ITB, Bandung.
2. Agoes, G. (2009). Teknologi Bahan Alam (Serial Farmasi Industri-2) ed. Revisi. Bandung : Penerbit ITB.
3. Anonim, 1979, Farmakope Indonesia, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
4. Anvisa.2004. Cosmetic Product Stability Guide. Brazil : National Health Surveillance Press
5. Ansel, H. C., 2005, Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Edisi IV, 605-619, Jakarta, UI Press.
6. Chrismirina (2011) Efek Ekstrak Buah Jamblang Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* Sebagai Penyebab Utama Karies
7. Depkes RI. (1995). Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta : Direktorat jenderal pengawasan Obat dan Makanan.
8. ditjen POM, D. R. (2000) 'Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat, Jakarta: Departement Kesehatan Republik Indonesia', Edisi IV, pp. 9–11, 16.
9. Gurbani Kaur, Archana Singh, Kaustubh P.Patil, Gopalakrishnan, Ab hishek Singh Nayyar, Sachin Deshmukh (2015) 'Chlorhexidine : A Cationic Bisguanide, Membrane, Active Drug In Periodontal Medicine, Structure-Advantages And Associated Adverse Effects, A Brief Communication', 4(7), pp. 370–392.
10. Dwidjoseputro, 2010. Dasar-Dasar Mikrobiologi. Penerbit Djembatan. Jakarta
11. Huynh-BA, Kim. 2008. Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulations, Methodologies, and Best Practice. New York: Springer Science Business Media. Jackson,
12. Ian SE Bally (2009) '(Mangifera Indica', (2000), pp. 932–940.
13. Jannata, R. H., Gunadi, A. and Ermawati, T. (2014) 'Daya Antibakteri Ekstrak Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill .) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* (Antibacterial Activity of Manalagi Apple Peel (*Malus sylvestris* Mill .) Extract on The Growth of *Streptococcus mutans*)', Universitas Jember, 2(1), pp. 23–28.
14. Kementerian Kesehatan RI. RISKESDAS (2013) 'Riset Kesehatan Dasar
15. Kurniasih, R. (2016) 'Ekstrak Etanol Daun Mangga Arumanis Muda Pengaruh Konsentrasi (*Mangifera indica* L.) Terhadap Hambatan Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans* In Vitro'.
16. Miftaqlijannah, N. (2016) 'Efek Analgesik Infusa Daun Mangga (*Mangifera Indica* L .) Pada Mencityang Diinduksi Asam Asetat Usulan Skripsi', p. 2016.

17. Mustarichie, R., Musfiroh, I., and Levita, J. 2011. *Metode Penelitian Tanaman Obat*. Widya Padjajaran. Bandung.
18. Natarini, F. (2007) 'Perbandingan Efek Antibakteri Jus Anggur Merah (*Vitis vinifera*) Pada Berbagai Konsentrasi Terhadap *Streptococcus mutans*'.
19. Nilasari, A. N., Heddy, J. S. and Wardiyati, T. (2013) 'I Identifikasi Keanekaragaman Morfologi Daun Mangga (*Mangifera indica* L.) Pada Tanaman Hasil Persilangan Antara Varietas Arumanis 143 Dengan Podang Urang Umur 2 Tahun, *Jurnal Produksi Tanaman*, 1(1), pp. 61–69.
20. Ningsih, D. R. (2017) 'Ekstrak Daun Mangga (*Mangifera indica* L.) Sebagai Antijamur Terhadap Jamur *Candida albicans* Dan Identifikasi Golongan Senyawanya', *Jurnal Kimia Riset*, 2(1), pp. 61–68.
21. Nurhadi, G. (2015) 'Pengaruh Konsentrasi Tween 80 Terhadap Stabilitas Fisik Obat Kumur Minyak atsiri Herba Kemangi (*Ocimum americanum* L.)'.
22. Power, J. M. And Sakaguchi, R. I., 2006. *Craig's Restorative Dental Material*. 12th ed., 164-167, C.V. Mosby Co., Toronto.
23. Pracaya. 2004. *Bertanam Mangga*. Edisi Revisi. Jakarta: Penebar Swadaya.
24. Pracaya. 2011. *Bertanam Mangga*. Jakarta: Penebar Swadaya
25. Ramayanti, S. and Purnakarya, I. (2013) 'Peran Makanan terhadap Kejadian Karies Gigi', *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(2), pp. 89–93. Available at: <http://jurnal.fkm.unand.ac.id/index.php/jkma/article/view/114/120>.
26. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Lexi-Comp: American Pharmaceutical Association, Inc
27. Safitri, R., Novel, S. S., 2010., *Medium Analisis Mikrorganisme (Isolasi dan Kultur)*., Jakarta : Trans Info Media
28. Sudewi, Sri. (2018) *Formulasi Sediaan Obat Kumur Herba Patikan Kebo (*Euphorbia hidra*) dan Uji Antibakteri *Prophyromonas gingivalis**
29. Zelnicek, Taylor (2014). *Streptococcus mutans- Tooth Decay*. *Microbiology in Arezzo*. Univ. Of Oklahoma. Italy. Diakses pada tanggal 18 Februari 2018; <http://microbewiki.kenyon.edu>