

Daya Hambat Ekstrak Kulit Buah Apel Manalagi dan Kulit Buah Naga Dalam Pembentukan Plak

Nova Herawati^{a,1*}, Lisnayetti^{a,2}, Eldarita^{b,3*}, Yustina Sriani^{a,4}, Syukra Alhamda^{a,5}

^a Jurusan Kesehatan Gigi, Poltekkes Kemenkes Padang, Jln Kesehatan Gigi, Bukittinggi, 26123

^b Jurusan Kesehatan Gigi, Poltekkes Kemenkes Yogyakarta, Kyai Mojo Street Number 56, Pingit, Yogyakarta, 55243

¹ novasyukra12@gmail.com*; lisnayetti73@gmail.com ; rita.elda@yahoo.co.id, syukra909604@gmail.com

*korespondensi penulis : rita.elda@yahoo.co.id

Informasi artikel	ABSTRAK
<p>Sejarah artikel: Diterima: Juli 2022 Revisi: Oktober 2022 Dipublikasikan: November 2022</p> <hr/> <p>Kata kunci: Kulit Buah Apel Manalagi Kulit Buah Naga Plak <i>Streptococcus mutans</i></p>	<p>Mikroorganisme yang terdapat dalam plak bertanggung jawab dalam terjadinya kerusakan pada gigi, mikroorganisme melakukan metabolisme terhadap sisa-sisa makanan yang tertinggal. <i>Streptococcus mutans</i> merupakan mikroorganisme yang dominan pada plak gigi. Salah satu tindakan kontrol plak yaitu secara kimiawi. <i>Flavonoid</i> salah satu senyawa antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan <i>Streptococcus mutans</i>. Kandungan <i>Flavonoid</i> pada kulit buah naga dan apel telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan <i>Streptococcus mutans</i>. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui daya hambat ekstrak kulit apel dan kulit buah naga dalam pembentukan plak. Desain penelitian yang digunakan adalah <i>True Experimental Design</i> dengan rancangan <i>The Randomized Posttest Only Control Group</i>. Data dikumpulkan melalui pemeriksaan Indeks Plak. Analisis yang digunakan <i>One Way Anova</i> $\alpha < 0.05$. Hasil penelitian terdapat perbedaan indeks plak yang bermakna antara berkumur dengan ekstrak kulit buah naga merah konsentrasi 25%, ekstrak kulit apel manalagi konsentrasi 25% dan <i>placebo</i> dengan nilai $p(0.008) < 0.05$. Rerata indeks plak ekstrak kulit buah apel 0.39, ekstrak kulit buah naga merah 0,44 dan <i>placebo</i> 0.71. Kesimpulan Ekstrak kulit buah naga dan kulit apel manalagi konsentrasi 25% mempunyai daya hambat terhadap pembentukan plak.</p>
<p>Key word: Green apple skin Red dragon fruit skin Plaque <i>Streptococcus mutans</i></p>	<p>ABSTRACT The Inhibitory Power Of Manalagi Apple Peel Extract And Dragon Fruit Skin In Plaque Formation. Microorganisms in the plaque are responsible for the occurrence of tooth decay, microorganisms metabolize food debris left behind. <i>Streptococcus mutans</i> is the dominant microorganism in dental plaque. One of the plaque control measures is chemical. Flavonoids are one of the antibacterial compounds that can inhibit the growth of <i>Streptococcus mutans</i>. The content of flavonoids in dragon fruit and apple peels has been shown to inhibit the growth of <i>Streptococcus mutans</i>. The purpose of this study was to determine the inhibitory power of apple peel and dragon fruit peel extracts in plaque formation. The research design used is <i>True Experimental Design</i> with <i>The Randomized Posttest Only Control Group</i> design.</p>



Data was collected through Plaque Index examination. The analysis used One Way Anova < 0.05 . The results showed that there was a significant difference in plaque index between gargling with 25% concentration of red dragon fruit peel extract, 25% concentration of manalagi apple peel extract and placebo with p value (0.008) < 0.05 . The mean plaque index of apple peel extract was 0.39, red dragon fruit peel extract was 0.44 and placebo. 0.71. Conclusion Dragon fruit peel extract and apple peel at a concentration of 25% have an inhibitory effect on plaque formation.

This is an openaccess article under the CC-BY-SA license.



Introduction

Prevalensi penduduk Indonesia yang mengalami masalah penyakit periodontal sebesar 74,% dan karies gigi sebesar 88,8% dengan rata-rata DMF-T 7,1 yang didominasi oleh komponen D-T 4,5 dan diikuti oleh M-T 2,5 di susul F-T 0.1. Artinya, setiap penduduk Indonesia memiliki 7 gigi yang mengalami karies. Data Sumatera Barat menunjukkan bahwa 43,9% penduduk mengalami masalah gigi berlubang dengan rata-rata DMF-T 4,7. Artinya, setiap penduduk di Sumatera Barat juga memiliki 4-5 gigi yang mengalami karies. (1,2) Penyebab terjadinya kerusakan pada gigi salah satunya yaitu mikroorganisme yang terdapat di dalam plak.(3)

Mikroorganisme yang terdapat dalam plak bertanggung jawab dalam terjadinya kerusakan pada gigi, mikroorganisme melakukan metabolisme terhadap sisa-sisa makanan yang tertinggal. *Streptococcus mutans* merupakan mikroorganisme yang dominan pada plak gigi.(3) Dalam proses karies *Streptococcus mutans* berperan dalam memfermentasi berbagai jenis karbohidrat menjadi asam sehingga mengakibatkan penurunan pH, membentuk dan menyimpan polisakarida intraseluler (levan) dari berbagai jenis karbohidrat yang dapat dipecahkan kembali oleh mikroorganisme sehingga menghasilkan asam terus menerus, membentuk polisakarida ekstraseluler (dekstran) yang menghasilkan sifat-sifat adhesif dan kohesif plak pada permukaan gigi, serta menggunakan glikoprotein dan saliva pada permukaan gigi.. Penurunan pH yang berulang-ulang dalam waktu tertentu akan menyebabkan demineralisasi permukaan yang rentan dan proses karies pun dimulai. Makin sering keadaan asam di bawah pH 5,5 terjadi dalam plak, makin cepat karies terbentuk dan berkembang.(4,5) *Streptococcus Mutans* yang berada dalam plak selain mampu meragikan dan menghasilkan asam juga dapat bertahan berkembang biak dalam suasana asam.(6)

Mencegah atau mengurangi terbentuknya plak dapat dilakukan dengan mengatur pola makan, tindakan secara kimiawi terhadap bakteri dan polisakarida ekstraseluler, serta tindakan secara mekanis berupa pembersihan rongga mulut dan gigi dari semua sisa makanan, bakteri beserta hasil-hasil metabolismenya. Pengontrolan plak salah satunya dapat dilakukan dengan tindakan secara kimiawi. Penelitian yang telah dilakukan adalah kontrol plak menggunakan obat kumur antibiotik dan senyawa-senyawa antibakteri selain antibiotik.(3) *Flavonoid* salah satu senyawa antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*. *Flavonoid* merupakan salah satu kelas metabolik sekunder terbesar yang dari berbagai tanaman memberikan perlindungan terhadap serangan radikal bebas yang merusak.(7)

Kulit apel menjadi produk buangan dalam jumlah besar pada pembuatan apel kaleng dan jus apel. Kulit apel penyumbang aktivitas antioksidan paling besar yaitu *flavonoid* dan

prosyaniidin yang merupakan 90% dari total aktivitas. Kulit apel bermanfaat sebagai antibakteri, antioksidan dan antiproliferatif.(8) Begitu juga dengan buah naga, hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan adanya kandungan *flavonoid* pada kulit buah naga, bagian dari buah naga 30-35 % merupakan kulit buah, namun seringkali dianggap sampah dan dibuang begitu saja. Kandungan *flavonoid* pada kulit buah naga telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*.(9,10) Hal yang sama pada penelitian sebelumnya tentang kulit apel yang menunjukkan hasil bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak kulit apel manalagi, semakin besar pula zona hambatnya, begitu pula sebaliknya. dan juga semakin kuat daya antibakterinya.(8)

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh ekstrak kulit apel hijau dan ekstrak kulit buah naga terhadap pembentukan plak, dengan kajian konsentrasi 25%.

Material and method

Jenis penelitian adalah *True Experimental Design* dengan rancangan *The Randomized Posttest Only Control Group*. Teknik pengambilan sampel *simple random sampling*. Besar sampel dihitung menggunakan aplikasi *G.Power* dengan hasil seluruh sampel 45 orang masing-masing kelompok 16 orang subjek penelitian.

Persetujuan etik diperoleh dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Enumerator di kalibrasi untuk menyamakan kemampuan pengamatan dengan nilai $kappa \geq 0,8$. Ekstrak dibuat di laboratorium Farmasi Dwifarma Bukittinggi. Pengambilan data dilakukan selama 3 hari yaitu hari pertama untuk kelompok kontrol dengan placebo, hari kedua kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit buah naga, hari ketiga dengan ekstrak kulit apel manalagi. Subjek penelitian dikumpulkan di klinik gigi kampus Jurusan Keperawatan Gigi Bukittinggi. Peneliti menjelaskan kepada subjek prosedur yang akan dilakukan. Permukaan gigi dibersihkan dengan brush yang sebelumnya sudah diolesi disclosing untuk melihat adanya plak. Setelah semua permukaan gigi bebas dari plak subjek diminta berkumur-kumur dengan placebo selama 30 detik sebanyak 10 ml dihitung dengan bantuan stopwatch dan tidak boleh makan dan minum selama 2 jam setelah berkumur-kumur.

Setelah 2 jam, peneliti akan memeriksa indeks plak dan skor plak dicatat pada format pemeriksaan. Skor 0 = tidak ada plak, 1 = terdapat bercak-bercak plak yang terpisah pada bagian margin servikal gigi, 2 = terdapat lapisan plak tipis sampai 1 mm pada margin servikal dari gigi, 3 = terdapat lapisan plak lebih dari 1 mm dan kurang dari 1/3 bagian mahkota, 4 = terdapat lapisan plak, lebih dari 1/3, akan tetapi kurang dari 2/3 bagian mahkota, 5 = terdapat lapisan plak menutupi seluruh permukaan gigi. Kelompok kedua dan ketiga mendapatkan perlakuan yang sama kelompok pertama.

Analisis yang digunakan uji *One Way Anova* jika data terdistribusi normal dengan $\alpha < 0.05$. Jika data tidak terdistribusi normal maka analisis alternatif yang digunakan adalah *Kruskal-Wallis* dengan $\alpha < 0.05$.

Result and discussion

Hasil penelitian yang bertujuan melihat daya hambat ekstrak kulit buah naga dan ekstrak kulit buah apel manalagi ditunjukkan dengan perbedaan rerata yang tergambar pada tabel 1 berikut ini.

Tabel 1 Rerata Indek Plak Setelah Berkumur dengan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah dan Ekstrak Kulit Apel Manalagi Konsentrasi 25%.

	Varibel	Rerata	Minimum	Maximum
Indek Plak	Berkumur Ekstrak Kulit Buah Naga	0,44	0,2	0,8
	Berkumur Ekstrak Kulit Apel Manalagi	0,39	0,2	0,6
	Kontrol (Placebo)	0,71	0,3	1,9

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata indeks plak berkumur dengan larutan ekstrak kulit buah apel manalagi konsentrasi 25% lebih rendah dibandingkan berkumur dengan ekstrak kulit buah naga merah dan kelompok placebo (0,39 : 0,44 : 0,71). Secara biologis terlihat bahwa ekstrak kulit apel manalagi konsentrasi 25% lebih baik dalam menekan pembentukan plak dibandingkan ekstrak kulit buah naga merah dan placebo. Untuk membuktikan perbedaan rerata ini dilakukan uji statistik One Way Anova. Hasil uji varians menunjukkan data sama yaitu nilai $p = 0,109 > 0,05$, maka uji Anova valid. Tabel 2 uji One Way Anova menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan indeks plak yang bermakna antara berkumur dengan ekstrak kulit buah naga merah konsentrasi 25%, ekstrak kulit apel manalagi konsentrasi 25% dan kontrol (placebo) dengan nilai $p (0,008) < 0,05$. Hasil juga menunjukkan bahwa ekstrak kulit apel manalagi konsentrasi 25% sedikit lebih baik dibandingkan ekstrak kulit buah naga merah konsentrasi 25%.

Tabel 2 Hasil Uji One Way Anova

	Larutan Kumur	n	Rerata ± SD	95% CI	p
Indeks Plak	Ekstrak Kulit Buah Naga 25%	15	0,44 ± 0,21	0,33–0,56	0,008
	Ekstrak Kulit Apel Manalagi 25%	15	0,39 ± 0,15	0,30–0,48	
	Kontrol (Placebo)	15	0,71 ± 0,42	0,48–0,94	

Uji One Way Anova : $p < 0,05 =$ Bermakna

Melihat kelompok yang lebih baik maka dilanjutkan dengan uji “post hoc” terlihat pada tabel 3.

Tabel 3 . Hasil Analisis Pos-Hoc Bonferroni dan Tukey

Variabel	P	Kesimpulan
Ekstrak Kulit Buah Naga Merah vs Ekstrak Kulit Apel Manalagi	0,86	Tidak Berbeda Bermakna
Ekstrak Kulit Buah Naga Merah vs Placebo	0,03	Berbeda Bermakna
Ekstrak Kulit Apel Manalagi vs Placebo	0,01	Berbeda Bermakna

Uji Pos-hoc Tukey : $p < 0,05 =$ Bermakna Ekstrak Kulit Buah Naga dan Kulit Buah Apel

Tabel 3 memberikan informasi bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara indeks plak setelah berkumur ekstrak kulit buah naga merah, kulit buah apel manalagi dan kelompok kontrol. Artinya berkumur dengan ekstrak kulit buah naga merah dan ekstrak kulit buah apel manalagi lebih besar pengaruhnya dalam menghambat pembentukan plak dibandingkan placebo.

Penyakit karies dan jaringan periodontal disebabkan oleh pergeseran komposisi bakteri yang menyebabkan peningkatan kadar bakteri patogenik dalam mikrobiota plak. Plak sangat berperan pada patogenesis dari karies dan penyakit periodontal, aksi mikroorganisme dalam plak yang berhubungan dengan permukaan gigi. Plak dapat melekat pada gigi secara

supragingiva dan subgingiva. Mikroorganisme yang terdapat dalam plak bertanggung jawab terhadap terjadinya kerusakan gigi, karena mikroorganisme dalam plak melakukan metabolisme terhadap sisa-sisa makanan yang tertinggal. Pembentukan plak tidak terjadi secara acak tetapi terjadi secara teratur. Segera setelah permukaan gigi dibersihkan akan terbentuk lapisan tipis yang menutupi permukaan email gigi, lapisan ini terbentuk akibat absorpsi glikoprotein dari saliva, lapisan ini tidak mengandung mikroorganisme yang disebut *acquired pellicle*. Setelah lapisan ini terbentuk mikroorganisme yang ada dalam rongga mulut mulai berproliferasi di atas permukaan pelikel, kolonisasi awal didominasi oleh bakteri *Streptococcus Mutans*. Pelikel yang telah diduduki mikroorganisme akan menjadi bagian plak. Bentuk awal dari plak lebih kariogenik, jika dibiarkan akan mempercepat terjadinya karies gigi, sedangkan bentuk akhirnya dapat merangsang terjadinya penyakit periodontal. Untuk itu perlu dilakukan pengontrolan terhadap pembentukan plak. Pengontrolan plak dapat dilakukan dengan tindakan secara kimia dan secara mekanis. (3,11) Kontrol plak secara kimiawi dapat dilakukan dengan menggunakan obat kumur yang mengandung senyawa antibakteri.

Hasil penelitian menunjukkan terjadinya penekanan pembentukan plak pada kelompok yang berkumur dengan ekstrak kulit buah naga merah dan kulit apel manalagi konsentrasi 25%. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pada kulit apel manalagi (*Malus sylvestris*) dan kulit buah naga merah terdapat kandungan antibakteri flavonoid yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri terutama bakteri *Streptococcus Mutans*. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa terjadi penekanan indeks plak disebabkan karena kandungan flavonoid pada ekstrak kulit apel manalagi (*Malus sylvestris*) dapat merusak dinding sel bakteri melalui perbedaan kepolaran antara lipid penyusunan DNA bakteri dengan gugus alkohol pada senyawa flavonoid, sehingga dinding sel akan rusak dan senyawa tersebut dapat masuk ke dalam inti sel bakteri sehingga dapat menekan pembentukan plak. Penelitian ini juga menunjukkan hasil bahwa semakin tinggi konsentrasi yang digunakan, maka semakin besar zona daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri. Sama halnya dengan ekstrak kulit buah naga merah terdapat kandungan flavonoid yang memiliki aktivitas antibakteri dengan mekanisme yaitu bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri dengan cara mengganggu penyusunan peptidoglikan pada sel bakteri. (11,12) Penelitian lain menunjukkan bahwa obat kumur ekstrak kulit buah naga menghasilkan zona hambat terhadap pertumbuhan *Streptococcus Mutans*. (13)

Terdapat tingkat keragaman mikrobiota dengan jumlah yang tinggi dalam rongga mulut manusia. Mikroorganisme berkembang dan tumbuh dalam bentuk biofilm kompleks pada permukaan jaringan lunak dan keras gigi dengan saliva dan cairan gingiva sebagai sumber nutrisi utama. Biofilm pada plak di atas margin gingiva didominasi oleh bakteri yang menghasilkan energi terutama *Streptococcus Mutans* dengan memecah karbohidrat dari glikoprotein melalui jalur glikolitik. Kemampuan *Streptococcus Mutans* untuk berikatan dengan pelikel saliva sangat erat kaitannya dengan etiologi penyakit gigi dan mulut. *Streptococcus Mutans* memainkan peran penting dalam pembentukan biofilm pada permukaan gigi dan merupakan agent utama penyebab karies. *Streptococcus Mutans* menghasilkan adhesi sehingga dapat mengikat protein saliva yang terabsorpsi dan dapat memetabolisme karbohidrat yang berasal dari sisa makanan dan menghasilkan asam. (12)

Flavonoid merupakan senyawa polifenol bioaktif yang memiliki efek multidimensi sebagai aksi antibakteri. Flavonoid bekerja pada enzim alpha amilamylase menghambat

pemecahan karbohidrat, sehingga tidak terjadi pembentukan karbohidrat yang mudah difermentasikan (maltosa) oleh bakteri. Flavonoid bekerja dengan menonaktifkan adhesi mikroba, enzim, protein, transportasi sel dan mengganggu membran sel. Bakteri lebih susah hidup karena tidak ada nutrisi sehingga dapat mempengaruhi proses terbentuknya plak.(8,14,15)

Sifat antibakteri katekin disebabkan oleh adanya gugus pyrigallol dan gugus galloil. Katekin merupakan salah satu golongan flavonoid yang mampu menghambat pembentukan plak gigi dengan mencegah pembentukan ekstraseluler glukan yang berfungsi sebagai perlekatan bakteri *Streptococcus mutans* pada permukaan gigi. Flavonoid menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* dengan cara bereaksi dengan protein sel *Streptococcus mutans* sehingga terjadi denaturasi protein. Adanya koagulasi protein pada dinding sel *Streptococcus mutans* mengakibatkan tidak berfungsinya membran sel bakteri dan peningkatan tekanan osmotik di dalam sel. Kerusakan membran sel ini dapat mencegah masuknya nutrisi yang diperlukan bakteri untuk menghasilkan energi akibatnya bakteri akan terhambat pertumbuhannya dan mengalami kematian. Koloni *Streptococcus mutans* memiliki enzim Glucosyltransferase yang dapat membentuk polisakarida ekstra sel dan menempel bersama dengan dekstran, yang membantu perlekatan bakteri pada permukaan gigi dan memicu pembentukan plak. (16,17) Katekin pada kulit apel efektif dalam membunuh mikroorganisme rongga mulut. Katekin mampu menghambat pembentukan plak dengan mencegah pembentukan extracellularglukan yang berfungsi sebagai perelekatan bakteri *Streptococcus Mutans* pada permukaan gigi. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak kulit apel hijau dapat menghambat pertumbuhan koloni bakteri *Streptococcus mutans* dengan diameter zona hambat $10.04 \pm 0,3797$.(18)

Dari pembahasan diatas maka dapat kita ketahui, ekstrak kulit buah naga merah dan ekstrak kulit buah apel *Malus sylvestris* memiliki kandungan flavonoid yang bersifat antibakteri sehingga pertumbuhan bakteri dalam plak dapat terhambat. Artinya, dengan terhambatnya pertumbuhan bakteri dalam plak maka pembentukan plak dapat dibatasi sehingga pada akhirnya dapat mencegah terjadinya penyakit gigi dan mulut.

Conclusion

Ekstrak kulit buah naga merah dan ekstrak kulit buah apel *Malus sylvestris* memiliki kandungan flavonoid yang bersifat antibakteri sehingga pertumbuhan bakteri dalam plak dapat terhambat. Artinya, dengan terhambatnya pertumbuhan bakteri dalam plak maka pembentukan plak dapat dibatasi dan pada akhirnya dapat mencegah terjadinya penyakit gigi dan mulut.

Reference

1. Kemenkes RI. Pengembaanga dan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. 2013;163–82.
2. Kemenkes. Laporan Riskesdas Nasional 2018. Kemenkes. 2018;120.
3. Megananda Hiranya Putri, Eliza Herjulianti NN. Ilmu Pencegahan Penyakit Gigi dan Mulut. Juwono drg L, editor. Jakarta: EGC; 2011.
4. Edwina A.M Kidd SJ and B. Dasar-Dasar Karies (terj). Jakarta: EGC; 2002. 155 p.
5. Newman Caranza. Clinical Periodontology [Internet]. 9th ed. Penny Rudolf, editor. Philadelphia London: Saunders Company; 2002. Available from: <https://pdfcoffee.com/clinical-periodontology-carranza-9th-ed-2002-pdf-free.html>
6. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, et al. The biology of

- streptococcus mutans. *Gram-Positive Pathog.* 2019;7(1):435–48.
7. Górniak I, Bartoszewski R, Króliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. Vol. 18, *Phytochemistry Reviews*. 2019. 241–272 p.
 8. Jannata RH, Gunadi A, Ermawati T. Daya Antibakteri Ekstrak Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill.) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans*. *Univ Jember*. 2014;2(1):23–8.
 9. Amalia S, Wahdaningsih S, Untari EK. Uji AKTIVITAS ANTIBAKTERI FRAKSI n-HEKSAN KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus* Britton & Rose) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *J Fitofarmaka Indones*. 2016;1(2):61–4.
 10. Astridwiyanti AAB, Mahendra AN, Dewi NWS. Uji efektivitas ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 secara in vitro. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(3):482–6.
 11. Ali HM, Berggreen E, Nguyen D, Ali RW, Van Dyke TE, Hasturk H, et al. Dental plaque microbial profiles of children from Khartoum, Sudan, with congenital heart defects. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2017;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/20002297.2017.1281556>
 12. Senneby A, Davies JR, Svensäter G, Neilands J. Acid tolerance properties of dental biofilms in vivo. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):1–8.
 13. Ariyani B, Armalina D, Purbaningrum DA. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Kulit Buah Naga Merah terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* pada Sediaan Obat Kumur (Uji Invitro). *e-GiGi*. 2021;9(2):289.
 14. Gutiérrez-Venegas G, Gómez-Mora JA, Meraz-Rodríguez MA, Flores-Sánchez MA, Ortiz-Miranda LF. Effect of flavonoids on antimicrobial activity of microorganisms present in dental plaque. *Heliyon*. 2019;5(12).
 15. Karak P. BIOLOGICAL ACTIVITIES OF FLAVONOIDS: AN OVERVIEW Prithviraj Karak Department of Physiology, Bankura Christian College, Bankura - 722101, West Bengal, India. *Int J Pharm Sci Res*. 2019;10(4):1567–74.
 16. Hardiana RW. Efektivitas Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terhadap Pertumbuhan *Streptococcus Mutans* dan *Candida Albicans* (In Vitro). *Univ Jember* [Internet]. 2016; Available from: <https://repository.unej.ac.id/handle/123456789/76873>
 17. Achmad MH, Ramadhany S, Suryajaya FE. Streptococcus colonial growth of dental plaque inhibition using flavonoid extract of ants nest (*Myrmecodia pendans*): An in vitro study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2019;19(1):1–9.
 18. Hutagalung MHP, Tarigan S. Perbedaan efektivitas ekstrak kulit apel hijau (*Pyrus malus* L) 25% dengan larutan xylitol 10% dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* secara in vitro. *J Prima Med Sains*. 2019;01(1):8–11