

**DAYA ANTIBAKTERI HIDROLISAT KOLAGEN  
TULANG IKAN PATIN (*Pangasius* sp.) TERHADAP  
*Streptococcus mutans***

**SKRIPSI**



**Oleh:  
Carissa Chosiafillah Gunawan  
04031381823063**

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
PALEMBANG  
2023**

**DAYA ANTIBAKTERI HIDROLISAT KOLAGEN  
TULANG IKAN PATIN (*Pangasius* sp.) TERHADAP  
*Streptococcus mutans***

**Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar  
Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya**

**Oleh:  
Carissa Chosiafillah Gunawan  
04031381823063**

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
PALEMBANG  
2023**

**HALAMAN PERSETUJUAN  
DOSEN PEMBIMBING**

**Skripsi yang berjudul:**

**DAYA ANTIBAKTERI HIDROLISAT KOLAGEN TULANG  
IKAN PATIN (*Pangasius sp.*) TERHADAP *Streptococcus mutans***

**Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar  
Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya**

**Palembang, Mei 2023**

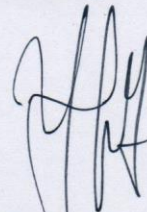
**Menyetujui,**

**Pembimbing I**



**drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes**  
**NIP. 198012022006042002**

**Pembimbing II**



**drg. Ulfa Yasmin, Sp.KGA**  
**NIP. 198408222008122002**



**HALAMAN PENGESAHAN**

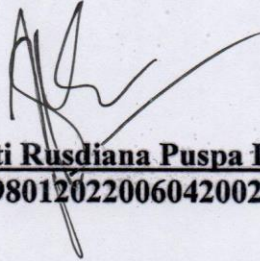
**SKRIPSI**

**DAYA ANTIBAKTERI HIDROLISAT KOLAGEN TULANG  
IKAN PATIN (*Pangasius sp.*) TERHADAP *Streptococcus mutans***

**Disusun oleh:  
Carissa Chosiafillah Gunawan  
04031381823063**

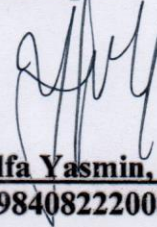
**Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji  
Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut  
Tanggal 19 Mei 2023  
Yang terdiri dari:**

**Pembimbing I**



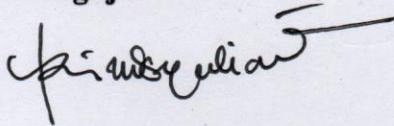
**drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes  
NIP. 198012022006042002**

**Pembimbing II**



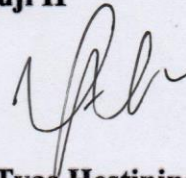
**drg. Ulfa Yasmin, Sp.KGA  
NIP. 198408222008122002**

**Penguji I**



**drg. Rinda Yulianti, Sp.KG  
NIP. 197607122006042008**

**Penguji II**



**drg. Tyas Hestningsih, M.Biomed  
NIP. 198812022015042002**



**Mengetahui,  
Ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**



**drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes  
NIP. 198012022006042002**



## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan:

1. Karya tulis saya, skripsi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (SKG), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing dan masukan Tim Penguji.
3. Isi pada karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pelaksanaan prosedur penelitian yang dilakukan dalam proses pembuatan karya tulis ini adalah sesuai dengan prosedur penelitian yang tercantum.
5. Hasil penelitian yang dicantumkan pada karya tulis adalah benar hasil yang didapatkan pada saat penelitian, dan bukan hasil rekayasa.
6. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Mei 2023

Yang membuat pernyataan,



Carissa Chosiafillah Gunawan  
NIM 04031381823063

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil ‘alamin, segala puji bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam, karena berkat dan rahmat-Nya, penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Daya Antibakteri Hidrolisat Kolagen Tulang Ikan Patin (*Pangasius* sp.) terhadap *Streptococcus mutans*”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Orang tua tercinta, Wawan Gunawan dan Srikandi yang telah memberikan dukungan dan doa kepada penulis. Tanpa ayah dan ibu, penulis tidak akan mampu menyelesaikan skripsi dan studi ini dengan baik. Terima kasih juga untuk kedua adik, Naqiyyah dan Khayirrah yang telah menyemangati penulis selama masa studi di Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya.
2. dr. Syarif Husin, MS sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan izin penelitian skripsi ini.
3. drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes sebagai Ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut dan dosen pembimbing I yang telah memberikan izin penelitian, membimbing, serta mengarahkan penulis dalam penulisan skripsi.
4. drg. Ulfa Yasmin, Sp. KGA sebagai dosen pembimbing II yang telah memberikan saran dan dukungan kepada penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. drg. Rinda Yulianti, Sp.KG dan drg. Tyas Hestningsih, M.Biomed sebagai dosen penguji yang telah bersedia menguji serta memberikan saran kepada penulis.
6. drg. Rani Purba, Sp.Pros sebagai dosen pembimbing akademik yang telah menyemangati dan membimbing penulis selama masa studi preklinik di Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya.
7. drg. Sri Wahyuningsih Rais, Sp.Pros. Terima kasih sudah mengingatkan dan membantu penulis dalam penulisan skripsi ini.
8. Seluruh dosen dan staf Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut Universitas Sriwijaya yang telah membantu penulis selama masa preklinik dan penelitian skripsi ini.
9. Staf Laboratorium Teknik Kimia Politeknik Negeri Sriwijaya dan Laboratorium Research Center FKG Universitas Airlangga, khususnya kepada pak Agus dan pak Eta yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian.
10. Teman-teman SMA penulis: Karina, Hanna, Olivia. Terima kasih karena mau mendengarkan keluh kesah penulis selama masa penulisan skripsi ini.
11. Teman-teman kuliah penulis: Shabrina, Fio, Adhelia, Fanny, Ayu, Reyhan yang telah mendukung dan menyemangati penulis selama masa kuliah dan penulisan skripsi.
12. Orthogenzia 2018. Semoga kita semua mampu menyelesaikan masa studi kita dan menjadi dokter gigi yang baik.

Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam penulisan skripsi ini. Penulis memahami bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat terbuka bagi siapapun. Mohon maaf atas kekurangan dan kesalahan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi yang membacanya.

Palembang, 29 Mei 2023  
Penulis,

Carissa Chosiafillah Gunawan

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xi</b>
<b>Abstrak.....</b>	<b>xii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat praktis.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Telaah Pustaka.....	5
2.1.1 <i>Streptococcus Mutans</i> .....	5
2.1.1.1 Taksonomi.....	5
2.1.1.2 Morfologi .....	5
2.1.1.3 Faktor virulensi .....	8
2.1.1.4 Mekanisme karies oleh <i>Streptococcus mutans</i> .....	10
2.1.2 Ikan Patin.....	12
2.1.2.1 Taksonomi.....	12
2.1.2.2 Morfologi .....	12
2.1.2.3 Kandungan ikan patin dan potensinya sebagai agen antibakteri.....	13
2.1.2.4 Proses hidrolisis kolagen.....	17
2.1.3 Antibakteri.....	20
2.1.3.1 Definisi dan mekanisme aksi .....	20
2.1.3.2 Klorheksidin.....	21
2.1.4 Uji Daya Hambat.....	22
2.2 Kerangka Teori.....	24
2.3 Hipotesis.....	24
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian .....	25
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
3.2.1 Waktu Penelitian.....	25
3.2.2 Tempat Penelitian .....	25



3.3 Subjek Penelitian.....	25
3.4 Besar Sampel.....	25
3.5 Variabel Penelitian .....	27
3.5.1 Variabel terikat .....	27
3.5.2 Variabel bebas .....	27
3.6 Kerangka Konsep .....	27
3.7 Definisi Operasional.....	27
3.8 Alat dan Bahan Penelitian .....	28
3.8.1 Alat .....	28
3.8.2 Bahan .....	28
3.9 Prosedur Penelitian.....	29
3.9.1 Persiapan tulang ikan patin.....	29
3.9.2 Pembuatan hidrolisat kolagen.....	29
3.9.3 Pembuatan medium agar miring, peremajaan bakteri, dan pembuatan suspensi bakteri.....	30
3.9.4 Uji daya hambat dengan metode difusi .....	31
3.10 Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	31
3.11 Alur Penelitian.....	33
3.12 <i>Dummy Table</i> .....	34
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil .....	35
4.2 Pembahasan.....	37
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan.....	41
5.2 Saran.....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>43</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>50</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Interpretasi Diameter Zona Hambat.....	23
Tabel 2. Definisi Operasional .....	27
Tabel 3. <i>Dummy Table</i> Rata-rata Diameter Zona Hambat Hidrolisat Kolagen Tulang Ikan Patin terhadap Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> .....	34
Tabel 4. Rata-rata Diameter Zona Hambat Hidrolisat Kolagen Tulang Ikan Patin terhadap Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> .....	35
Tabel 5. Hasil Analisis <i>Multiple Comparison</i> dengan Uji Bonferroni pada Diameter Zona Hambat Hidrolisat Kolagen Tulang Ikan Patin terhadap Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> .....	36

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> pada Pengecatan Gram .....	6
Gambar 2. Struktur Bakteri Gram Positif .....	7
Gambar 3. Morfologi Ikan Patin .....	13
Gambar 4. Mekanisme Antibakteri AMP pada Membran Sel Bakteri .....	16
Gambar 5. Tulang Ikan Patin .....	18
Gambar 6. Metode Pengukuran Diameter Zona Hambat.....	31
Gambar 7. Pengukuran Diameter Zona Hambat <i>Streptococcus mutans</i> .....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Penelitian Uji Difusi Cakram .....	50
Lampiran 2. Hasil Uji Statistik.....	52
Lampiran 3. Alat dan Bahan Penelitian .....	54
Lampiran 4. Prosedur Penelitian .....	56
Lampiran 5. Surat Persetujuan Etik ( <i>Ethical Clearance</i> ).....	57
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....	58
Lampiran 7. Lembar Absensi Bimbingan .....	60

# **DAYA ANTIBAKTERI HIDROLISAT KOLAGEN TULANG IKAN PATIN (*Pangasius sp.*) TERHADAP *Streptococcus mutans***

Carissa Chosiafillah Gunawan  
Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

## **Abstrak**

**Latar belakang:** *Streptococcus mutans* merupakan salah satu dari empat faktor utama penyebab karies pada gigi. Adanya efek samping dari penggunaan obat antibakteri menyebabkan urgensi untuk mencari bahan alternatif. Ikan patin merupakan salah satu jenis ikan air tawar yang hidrolisat kolagennya memiliki potensi sebagai bahan alternatif antibakteri. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui daya antibakteri hidrolisat kolagen tulang ikan patin terhadap *Streptococcus mutans*. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium *in vitro*. Kolagen diekstraksi dengan larutan asam, kemudian dihidrolisis menggunakan enzim bromelin dengan perlakuan waktu hidrolisis yang berbeda-beda, yakni 30 menit, 60 menit, dan 90 menit. Uji daya antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* dilakukan dengan uji difusi cakram Kirby-Bauer untuk mengetahui diameter zona hambat. Kontrol positif pada penelitian ini adalah klorheksidin 0,2%. **Hasil:** Rata-rata diameter zona hambat tertinggi ditunjukkan oleh kelompok kontrol positif klorheksidin 0,2% yaitu sebesar 21,84 mm, kemudian diikuti dengan kelompok waktu hidrolisis 90 menit, 60 menit, dan 30 menit. Semakin lama waktu hidrolisis, maka semakin besar pula diameter zona hambat yang terbentuk. **Kesimpulan:** Hidrolisat kolagen tulang ikan patin (*Pangasius sp.*) dengan waktu hidrolisis 30 menit, 60 menit, dan 90 menit memiliki daya antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*.

**Kata kunci:** antibakteri, hidrolisat, kolagen, *Pangasius sp.*, *Streptococcus mutans*

# **ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF HYDROLYSED COLLAGEN FROM PANGASIUS FISH BONE AGAINST *Streptococcus mutans***

Carissa Chosiafillah Gunawan  
*Department of Dentistry*  
*Faculty of Medicine Sriwijaya University*

## **Abstract**

**Background:** *Streptococcus mutans* is one of the four main causes of dental caries. The side effects from the use of antibacterial agent caused the urgency to find alternative materials. Pangasius is a type of freshwater fish whose collagen hydrolysate has potential as an alternative antibacterial agent. **Aim:** The purpose of this study was to determine the antibacterial activity of pangasius fish bone collagen hydrolysate against *Streptococcus mutans*. **Method:** This study was an in vitro laboratory research. Collagen was extracted with an acid solution, then hydrolysed using bromelin enzymes with different hydrolysis times, namely 30 minutes, 60 minutes, and 90 minutes. Test of antibacterial activity against *Streptococcus mutans* was carried out by Kirby-Bauer disc diffusion method to determine the diameter of the inhibition zone. Potive control of this study was chlorhexidine 0,2%. **Results:** The highest average diameter of the inhibition zone was shown by the positive control group, which was 21,84 mm, followed by the 90 minutes group, 60 minutes group, and 30 minutes group. The longer the hydrolysis time, the bigger the diameter of the inhibition zone formed. **Conclusion:** Pangasius fish bone collagen hydrolysate with hydrolysis time of 30 minutes, 60 minutes, and 90 minutes has antibacterial activity against *Streptococcus mutans*.

**Keyword:** antibacterial, hydrolysate, collagen, *Pangasius sp.*, *Streptococcus mutans*



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karies merupakan salah satu masalah kesehatan gigi yang paling banyak diderita oleh masyarakat Indonesia. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi karies di Indonesia yakni sebesar 88,8%.<sup>1</sup> Bila dibandingkan dengan data Riskesdas tahun 2013, telah terjadi peningkatan prevalensi karies sebesar 16,5%.<sup>2</sup> Hal ini menunjukkan bahwa permasalahan karies di Indonesia memerlukan perhatian yang besar.

Karies merupakan penyakit jaringan keras gigi yang diawali dengan demineralisasi dan destruksi proteolitik komponen organik jaringan gigi akibat fermentasi karbohidrat oleh bakteri biofilm plak pada permukaan gigi.<sup>3</sup> Faktor utama yang berperan dalam etiologi karies adalah *host* (gigi, saliva), diet (terutama asupan karbohidrat yang dapat difermentasi), mikroorganisme plak, dan waktu.<sup>4</sup> Bakteri yang berperan dalam karies bervariasi, salah satunya adalah *Streptococcus mutans*.<sup>5</sup>

*Streptococcus mutans* mampu mengubah gula pada makanan menjadi produk fermentasi asam (misalnya asam laktat) yang dapat mengakibatkan turunnya pH plak dan demineralisasi gigi.<sup>4,6</sup> Proses demineralisasi yang terjadi secara terus-menerus akan menyebabkan karies gigi. Bahan antibakteri yang umumnya digunakan untuk mencegah karies adalah klorheksidin dan triklosan. Hingga saat ini, klorheksidin masih menjadi *gold standard* agen antibakteri.<sup>7</sup>

Klorheksidin memiliki diameter zona hambat yang lebih besar daripada obat kumur komersil lainnya, yakni sebesar  $19,3 \pm 0,69$  mm.<sup>8</sup> Akan tetapi, penggunaan klorheksidin dalam jangka panjang dapat menyebabkan diskolorasi pada gigi.<sup>9</sup> Penggunaan triklosan secara terus-menerus juga seringkali dikaitkan dengan peningkatan resistensi beberapa mikroorganisme terhadap antibiotik.<sup>6,10</sup> Oleh sebab itu, kebutuhan untuk mencari alternatif dari bahan antibakteri tersebut menjadi penting. Salah satu solusinya yaitu dengan memanfaatkan bahan-bahan lokal dari Indonesia.

Sebagai negara maritim, Indonesia, khususnya Sumatera Selatan, merupakan wilayah dengan produksi ikan patin yang besar. Produksi patin nasional pada tahun 2016 mencapai 437.111 ton dengan hampir setengahnya, yakni sebesar 47,23%, dihasilkan oleh wilayah Sumatera Selatan.<sup>11</sup> Oleh karena itu, ikan patin (*Pangasius* sp.) cukup mudah dijumpai di pasaran dan seringkali menjadi bahan pangan oleh penduduk lokal.

Ikan patin memiliki peran yang besar dalam bidang kesehatan. Penelitian Azizah *et al.* membuktikan bahwa tulang ikan patin dapat berfungsi sebagai antioksidan.<sup>12</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Baehaki *et al.* pun mendukung pernyataan tersebut. Tulang ikan patin terbukti mampu menangkap radikal DPPH dan mengurangi aktivitas daya.<sup>13</sup> Kemampuan ini disebabkan oleh kolagen yang dihidrolisis secara enzimatik dari tulang ikan patin.<sup>12,13</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Natsir *et al.* menunjukkan bahwa hidrolisat kolagen dari tulang ikan tuna sirip kuning dapat menghambat aktivitas bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.<sup>14</sup> Mekanisme antibakteri ini

berkaitan dengan *Antimicrobial peptide* atau AMP yang terkandung pada hidrolisat kolagen. AMP terdiri dari peptida kationik di dalam 50 asam amino beserta residunya yang bermuatan positif.<sup>15</sup> Semakin lama waktu hidrolisis kolagen, maka derajat hidrolisis akan semakin meningkat.<sup>16</sup> Peningkatan derajat hidrolisis mengindikasikan ukuran peptida yang dihasilkan semakin kecil.<sup>14</sup> Hal ini menyebabkan pengeksposan dan akuisisi struktur residu asam amino yang lebih baik sehingga meningkatkan interaksi AMP dengan membran bakteri dan memfasilitasi aktivitas antibakteri.<sup>17</sup> Berbagai penelitian telah menghidrolisis kolagen dari ikan, salah satunya yakni Hartina *et al.* yang menghidrolisis kolagen ikan bandeng dengan waktu hidrolisis 30 menit, 60 menit, dan 90 menit.<sup>18</sup>

Kolagen yang berasal dari ikan memiliki nilai biologis dan kandungan asam amino yang tinggi.<sup>19</sup> Kandungan asam amino pada gelatin yang berasal dari ikan patin terbukti menjadi yang paling tinggi dibandingkan dengan spesies ikan air hangat lainnya, seperti *C. Idella*, *C. gariepinus*, *Saurida spp*, *O. rubber*, *N. japonicu*, *L. campechanus*, *E. chlorostigma*, dan *M. ancylodon*.<sup>20</sup> Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui daya antibakteri hidrolisat kolagen tulang ikan patin (*Pangasius sp.*) terhadap *Streptococcus mutans*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah hidrolisat kolagen tulang ikan patin memiliki daya antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*.



### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui daya antibakteri hidrolisat kolagen tulang ikan patin terhadap *Streptococcus mutans*.

#### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Untuk mengetahui pengaruh waktu hidrolisis kolagen tulang ikan patin terhadap diameter zona hambat *Streptococcus mutans*.
2. Untuk mengetahui perbandingan daya antibakteri hidrolisat kolagen tulang ikan patin dengan waktu hidrolisis yang berbeda terhadap *Streptococcus mutans*.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai daya antibakteri hidrolisat kolagen tulang ikan patin terhadap *Streptococcus mutans*.

#### **1.4.2 Manfaat praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam pembuatan antibakteri *Streptococcus mutans* dari bahan alternatif tulang ikan patin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan nasional Riskesdas. Jakarta; 2018.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riskesdas 2013 dalam angka. Jakarta; 2013.
3. Banerjee A, Watson TF. Pickard's guide to minimally invasive operative dentistry. 10th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. 2 p.
4. Samaranayake L. Essential microbiology for dentistry. 4th Ed. Edinburgh: Elsevier; 2012. 279, 124, 282, 68, 284 p.
5. Hoceini A, Klouche Khelil N, Ben-Yelles I, Mesli A, Ziouani S, Ghellai L, et al. Caries-related factors and bacterial composition of supragingival plaques in caries free and caries active Algerian adults. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016; 6(8): 720–6.
6. Marsh PD, Lewis MAO, Rogers H, Williams DW, Wilson M. Marsh and martin's oral microbiology. 6th Ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. 115, 35, 67–9, 149–50 p.
7. Qiu W, Zhou Y, Li Z, Huang T, Xiao Y, Cheng L, et al. Application of Antibiotics/Antimicrobial Agents on Dental Caries. *Biomed Res Int.* 2020; 28: 1–11.
8. Evans A, Leishman SJ, Walsh LU, Seow WK. Inhibitory effects of antiseptic mouthrinses on *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* and *Lactobacillus acidophilus*. *Aust Dent J.* 2015; 60(2): 247–54.
9. Najafi MH, Taheri M, Mokhtari MR, Forouzanfar A, Farazi F, Mirzaee M, et al. Comparative study of 0.2% and 0.12% digluconate chlorhexidine mouth rinses on the level of dental staining and gingival indices. *Dent Res J (Isfahan).* 2012; 9(3): 305–8.
10. Zeng W, Xu W, Xu Y, Liao W, Zhao Y, Zheng X, et al. The prevalence and mechanism of triclosan resistance in *Escherichia coli* isolated from urine samples in Wenzhou, China. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9(161): 1–10.
11. Kementerian Komunikasi dan Informatika Indonesia. Industri patin Indonesia rebut pasar global. Jakarta; 2018.
12. Azizah N, Ochiai Y, Nurilmala M. Collagen peptides from *Pangasius* fish skin as antioxidants. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2019; 404(1).
13. Baehaki A, Nopianti R, Anggraeni S. Antioxidant activity of skin and bone collagen hydrolyzed from striped catfish (*Pangasius pangasius*) with papain enzyme. *J Chem Pharm Res.* 2015; 7(11): 131–5.
14. Natsir H, Dali S, Sartika, Leliani, Arif AR. Enzymatic hydrolysis of collagen from yellowfin tuna bones and its potential as antibacterial agent. *Rasayan J Chem.* 2021; 14(1): 594–600.
15. Lv LC, Huang QY, Ding W, Xiao XH, Zhang HY, Xiong LX. Fish gelatin: The novel potential applications. *J Funct Foods.* 2019; 63(3).
16. Baehaki A, Suhartono MT, Sukarno, Syah D, Setyahadi S. Collagen peptides from fish skin with Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) inhibitor and cancer antiproliferative activity. *Res J Pharm Biol Chem Sci.*

- 2016; 7(1): 1994–2000.
17. Gómez-Guillén MC, Lopez-Caballero M, Alemán A, López de Lacey A, Giménez B, Montero P. Antioxidant and antimicrobial peptide fractions from squid and tuna skin gelatin. In: Bihan E Le, editor. Sea by-products as real material: New ways of application. Kerala: Transworld Research Network; 2010. p. 89–115.
  18. Hartina U, Annuar Q, Izzreen NQ, Hasmadi. Properties of hydrolysed collagen from the skin of milkfish (*Chanoschanos*) as affected by different enzymatic treatments. 2019; 6(2): 34–41.
  19. Muralidharan N, Jeya Shakila R, Sukumar D, Jeyasekaran G. Skin, bone and muscle collagen extraction from the trash fish, leather jacket (*Odonus niger*) and their characterization. *J Food Sci Technol*. 2013; 50(6): 1106–13.
  20. Atma Y. Amino acid and proximate composition of fish bone gelatin from different warm-water species: a comparative study. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2017; 58(1).
  21. ITIS. *Streptococcus mutans clarke* 1924. Integrated Taxonomic Information System - Report. 2012 [cited 2022 Sep 28]. Available from: [itis.gov](http://itis.gov)
  22. Lara-Carrillo E. Clinical, salivary and bacterial markers on the orthodontic treatment. In: Li M yu, editor. Contemporary approach to dental caries. Croatia: InTech; 2012. p. 164.
  23. Singla N, Acharya S, Martena S, Singla R. Effect of oil gum massage therapy on common pathogenic oral microorganisms - a randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2014; 18(4): 441–6.
  24. Zhou X, Li Y. Atlas of oral microbiology. San Diego: Elsevier; 2015. 56–8 p.
  25. Robert G. Quivey J, Koo H, Lemos J, Kopycka-Kedzierawski DT. Pathogenic mechanisms in dental caries. In: Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF, editors. Oral microbiology and immunology. 2nd Ed. Washington DC: ASM Press; 2014. p. 243–5.
  26. Parija SC. Textbook of microbiology and immunology. 2nd Ed. Manesar: Elsevier; 2012. 192, 61 p.
  27. Ryan KJ, Ray CG. Sherris medical microbiology. 6th Ed. New York: McGraw-Hil Education; 2014. 356, 691, 408–9, 419 p.
  28. Rajagopal M, Walker S. Envelope structures of Gram-positive bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 404: 1–44.
  29. Swoboda JG, Campbell J, Meredith TC, Walker S. Wall teichoic acid function, biosynthesis, and inhibition. *Chembiochem*. 2010; 11(1): 35–45.
  30. Shiraishi T, Yokota SI, Fukiya S, Yokota A. Structural diversity and biological significance of lipoteichoic acid in Gram-positive bacteria: Focusing on beneficial probiotic lactic acid bacteria. *Biosci Microbiota Food Heal*. 2016; 35(4): 147–61.
  31. Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, Jabra-Rizk MA. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation. *PLoS Pathog*. 2013; 9(10).
  32. Cobo F. Pathogenic of bacterial infections and bacterial persistence. In:

- Rezaei N, editor. *Encyclopedia of Infection and Immunity*. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 493.
33. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, et al. The biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(1): 435–48.
  34. Larson MR, Rajashankar KR, Crowley PJ, Kelly C, Mitchell TJ, Brady LJ, et al. Crystal structure of the C-terminal region of *Streptococcus mutans* antigen I/II and characterization of salivary agglutinin adherence domains. *J Biol Chem*. 2011; 286(24): 21657–66.
  35. Lamont RJ, Jenkinson HF. *Oral microbiology at a glance*. Wiley-Blackwell. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2010. 37 p.
  36. Sullan RMA, Li JK, Crowley PJ, Brady LJ, Dufrêne YF. Binding forces of *Streptococcus mutans* P1 adhesin. *ACS Nano*. 2015; 9(2): 1448–60.
  37. Manzer HS, Nobbs AH, Doran KS. The multifaceted nature of Streptococcal antigen I/II proteins in colonization and disease pathogenesis. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1–16.
  38. Tahmourespour A. Probiotics and the reduction of dental caries risk. In: Li M yu, editor. *Contemporary approach to dental caries*. Croatia: InTech; 2012. p. 274.
  39. Alejandra BM, Daniel OM. Virulence factors of *Streptococcus mutans* related to dental caries. In: S K, editor. *Staphylococcus and Streptococcus*. London: InTechOpen; 2020.
  40. Schuurs A. Pathology of the hard dental tissues. *Pathology of the Hard Dental Tissues*. 2012.
  41. Busuioc M, Mackiewicz K, Buttaro BA, Piggot PJ. Role of intracellular polysaccharide in persistence of *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol*. 2009; 191(23): 7315–22.
  42. Jenkinson HF. General microbiology. In: Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF, editors. *Oral microbiology and immunology*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press; 2014. p. 19.
  43. Kawada-Matsuo M, Oogai Y, Komatsuzawa H. Sugar allocation to metabolic pathways is tightly regulated and affects the virulence of *Streptococcus mutans*. *Genes (Basel)*. 2017; 8(11).
  44. Ajdic D, Chen Z. A novel PTS of *Streptococcus mutans* is responsible for transport of carbohydrates with  $\alpha$ -1,3 linkage. *Mol Oral Microbiol*. 2013; 28(2): 114–28.
  45. Matsui R, Cvitkovitch D. Acid tolerance mechanisms utilized by *Streptococcus mutans*. *Future Microbiol*. 2010; 5(3): 403–17.
  46. Baker JL, Faustoferri RC, Jr RGQ. Acid-adaptive mechanisms of *Streptococcus mutans*-the more we know, the more we don't. *Mol Oral Microbiol*. 2017; 32(2): 107–17.
  47. Eglund PG, Marquis RE. Oral microbial physiology. In: Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF, editors. *Oral microbiology and immunology*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press; 2014. p. 115.
  48. Williams CF. Microbial metabolism. In: Rezaei N, editor. *Encyclopedia of Infection and Immunity*. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 366.
  49. Schormann N, Hayden KL, Lee P, Banerjee S, Chattopadhyay D. An

- overview of structure , function , and regulation of pyruvate kinases. *Protein Sci.* 2019; 28(10): 1771–84.
50. B Sivapathasundharam, Raghu A. Dental caries. In: Rajendran R, B Sivapathasundharam, editors. *Shafer's textbook of oral pathology*. 7th Ed. New Delhi: Elsevier; 2012. p. 426.
  51. Mitthra S, Narasimhan M, Shakila R, Anuradha B. Demineralization – an overview of the mechanism and causative agents. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2020; 14(4): 1173–8.
  52. Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Ann Stomatol (Roma).* 2014; 5(3): 108–14.
  53. Fejerskov O, Larsen MJ. Demineralization and remineralization: the key to understanding clinical manifestations of dental caries. In: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E, editors. *Dental caries the disease and its clinical management*. 3rd ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2015. p. 158.
  54. Manton D, Drummond BK, Kilpatrick N. Dental caries. In: Cameron AC, Widmer RP, editors. *Handbook of pediatric dentistry*. 3rd ed. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2008. p. 42.
  55. Robinson C, Weatherell JA, Kirkham J. The chemistry of dental caries. In: Robinson C, Kirkham J, Shore R, editors. *Dental enamel formation to destruction*. Florida: CRC Press; 2018. p. 233.
  56. Eschmeyer WN. Catalog of fishes. *Spec Publ Cent Biodivers Res Inf.* 1998; 1–3(1): 2905.
  57. Kusnadi G. *Teknik mudah berbudidaya ikan patin*. Jakarta: Elex Media Komputindo; 2020. 6 p.
  58. Wulandari S. *Budidaya ikan patin super*. Semarang: Alprin Finishing; 2008. 1 p.
  59. Suhara A. *Teknik Budidaya Pembesaran dan Pemilihan Bibit Ikan Patin*. J Buana Pengabd. 2019; 1(2): 1–8.
  60. Yuniarti T, Lestari SD, Perceka ML, Handoko YP, Purnamasari HB, Kristianto S, et al. *Pengetahuan bahan baku perikanan*. Medan: Yayasan Kita Menulis; 2021. 50 p.
  61. Tim Mitra Agro Sejati. *Budidaya ikan patin*. Sukoharjo: Pustaka Bengawan; 2017. 8, 13 p.
  62. Mahyuddin K. *Panduan lengkap agribisnis patin*. Jakarta: Penebar Swadaya Grup; 2010. 8 p.
  63. Khairuman, Sudenda D. *Budidaya patin secara intensif*. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2009. 8 p.
  64. Suryaningrum TD, Muljanah I, Suryanti. *Membuat Filet Ikan Patin*. Jakarta: Penebar Swadaya Grup; 2013. 12–3 p.
  65. RM P, Wiyono A. *Budidaya patin cepat panen*. Depok: Infra Pustaka; 2014. 17 p.
  66. Sadi NH, Yoga GP. Skin characteristic of *Pangasius catfish* in Indonesia. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2021; 789(1).
  67. Venkateswara J, Rao RP, Prakash GVSB. *Prospects of marine sponge*

- collagen and its applications in cosmetology. In: *Marine cosmeceuticals trends and prospects*. 1st ed. Florida: CRC Press; 2012. p. 80.
68. Nurilmala M, Suryamarevita H, Husein Hizbullah H, Jacoeb AM, Ochiai Y. Fish skin as a biomaterial for halal collagen and gelatin. *Saudi J Biol Sci*. 2022 Feb 1; 29(2): 1100–10.
  69. Jafari H, Lista A, Siekapen MM, Ghaffari-Bohlouli P, Nie L, Alimoradi H, et al. Fish collagen: extraction, characterization, and applications for biomaterials engineering. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(10): 2230–67.
  70. Wijaya A, Junianto. Review article: fish bone collagen. *Asian J Fish Aquat Res*. 2021; 11(6): 33–9.
  71. Ennaas N, Hammami R, Gomaa A, Bédard F, Biron É, Subirade M, et al. Collagencin, an antibacterial peptide from fish collagen: activity, structure and interaction dynamics with membrane. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 473(2): 642–7.
  72. Shabir U, Ali S, Magray AR, Ganai BA, Firdous P, Hassan T, et al. Fish antimicrobial peptides (AMP's) as essential and promising molecular therapeutic agents: A review. *Microb Pathog*. 2018; 114: 50–6.
  73. Valero Y, Saraiva-Fraga M, Costas B, Guardiola FA. Antimicrobial peptides from fish: beyond the fight against pathogens. *Rev Aquac*. 2020; 12(1): 224–53.
  74. Li J, Koh JJ, Liu S, Lakshminarayanan R, Verma CS, Beuerman RW. Membrane active antimicrobial peptides: Translating mechanistic insights to design. *Front Neurosci*. 2017; 11(73): 1–18.
  75. Singh T, Choudhary P, Sing S. Antimicrobial peptides: Mechanism of action. In: Enany S, Masso-Silva J, Savitskaya A, editors. *Intech*. London: InTechOpen; 2022.
  76. Gomez-Guillen MC, Gimenez B, Lopez-Caballero ME, Montero MP. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: a review. *Food Hydrocoll*. 2011; 25(8): 1813–27.
  77. Ravichandran S, Kumaravel K, Rameshkumar G, Ajithkumar TT. Antimicrobial peptides from the marine fishes. *Res J Immunol*. 2010; 3(2): 146–56.
  78. Guilhelmelli F, Vilela N, Albuquerque P, Derengowski L da S, Silva-Pereira I, Kyaw CM. Antibiotic development challenges: The various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Front Microbiol*. 2013; 4(353): 1–12.
  79. Desriac F, Jégou C, Brillet B, Le Chevalier P, Fleury Y. Antimicrobial peptides from fish. In: *Utilization of Fish Waste*. Florida: CRC Press; 2013. p. 106–41.
  80. Custer JE, Goddard BD, Matter SF, Kaneshiro ES. The relative proportions of different lipid classes and their fatty acid compositions change with culture age in the cariogenic dental pathogen *Streptococcus mutans* UA159. *Lipids*. 2014; 49(6): 543–54.
  81. Wang W, Li Z, Liu J, Wang Y, Liu S, Sun M. Comparison between thermal hydrolysis and enzymatic proteolysis processes for the preparation of tilapia skin collagen hydrolysates. *Czech J Food Sci*. 2013; 31(1): 1–4.



82. Tapal A, Tiku PK. Nutritional and nutraceutical improvement by enzymatic modification of food proteins. In: Kuddus M, editor. *Enzymes in food biotechnology “production, applications, and future prospects.”* Academic Press; 2019. p. 471–81.
83. Nur A, Palla F, Amir N. Protein hydrolyzate of grouper viscera : effects of crude bromelain extract concentration and hydrolysis time on yield and degree of hydrolysis. *Int J Appl Biol.* 2022; 6(2): 222–9.
84. Borrajo P, Pateiro M, Gagaoua M, Franco D, Zhang W, Lorenzo M. Evaluation of the antioxidant and antimicrobial activities of porcine liver protein hydrolysates obtained using alcalase, bromelain, and papain. *Appl Sci.* 2020; 10(2290).
85. Baehaki A, Lestari SD, Desliani I. Collagen hydrolysis from skin and bone of *Pangasius catfish* prepared by bromelain enzyme and antioxidant activity of hydrolysate. *Der Pharma Chem.* 2016; 8(4): 155–8.
86. Leeb E, Stefan T, Letzel T, Hinrichs J, Kulozik U. Tryptic hydrolysis of  $\beta$ -lactoglobulin: A generic approach to describe the hydrolysis kinetic and release of peptides. *Int Dairy J.* 2020; 105.
87. Pirmoradian M, Hooshmand T. Remineralization and antibacterial capabilities of resin-based dental nanocomposites. In: Abdullah M. Asiri, Inamuddin, Ali Mohammad, editors. *Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry.* Sawston: Woodhead Publishing; 2019. p. 237–69.
88. Ullah H, Ali S. Classification of Anti-Bacterial Agents and Their Functions. In: Kumavath RN, editor. *Antibacterial Agents.* London: InTechOpen; 2017. p. 2–4.
89. Silva ACB, Souza DCC, Portela GS, Araujo DAM, Sampaio FC. Microbial dynamics and caries: the role of antimicrobials. In: Li M yu, editor. *Contemporary approach to dental caries.* Croatia: InTech; 2012. p. 209–10.
90. John V, Weddell JA, Shin DE, Jones JE. Gingivitis and periodontal disease. In: Dean JA, editor. *McDonald and Avery’s dentistry for the child and adolescent.* Missouri: Elsevier; 2016. p. 251.
91. Thangavelu A, Kaspar SS, Kathirvelu RP, Srinivasan B, Srinivasan S, Sundram R. Chlorhexidine: an elixir for periodontics. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020; 12(1): S57–9.
92. Eden E. Antimicrobials in caries prevention. In: Eden E, editor. *Evidence-based caries prevention.* Switzerland: Springer; 2016. p. 74.
93. Paris S, Doerfer C, Meyer-Lueckel H. Caries management by modifying the biofilm. In: Meyer-Lueckel H, Paris S, Ekstrand KR, editors. *Caries management- science and clinical practice.* 1st ed. New York: Thieme; 2013. p. 155.
94. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020; 103(103497).
95. Anushree B, Fawaz MA, Narahari R, Shahela T, Syed A. Comparison of antimicrobial efficacy of triclosan-Containing, herbal and homeopathy toothpastes-An invitro study. *J Clin Diagnostic Res.* 2015; 9(10): DC05–8.
96. Marroki A, Bousmaha-Marroki L. Antibiotic resistance diagnostic methods

- for pathogenic bacteria. In: Rezaei N, editor. *Encyclopedia of Infection and Immunity*. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 322.
97. Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal*. 2016; 6(2): 71–9.
  98. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. In: 32nd ed. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
  99. Martina SJ, Purba R, Fariz M. Comparison of the Effectiveness of Honey and Bee Pollen in the Repair of Burn in Mice based on Diameter of Burns. *Sci Technol Publ*. 2021; 346–51.
  100. Afni N, Said N, Yuliet. Uji aktivitas antibakteri pasta gigi ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) terhadap *Streptococcus mutans* dan *Staphylococcus aureus*. *Galen J Pharm*. 2015; 1(1): 48–58.
  101. Yuniar HFA, Rahmawati, Rousdy DW. Efektivitas antimikroba buah lakum (*Cayratia trifolia* [L.] domin) terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus* sp. (L.10.3). *J Protobiont*. 2020; 9(1): 73–7.
  102. Fiana FM, Kiromah NZW, Purwanti E. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Pharmacon J Farm Indones*. 2020; 10–20.
  103. Clinical and Laboratory Standards Institute. Disk diffusion reading guide. In: 1st ed. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
  104. Andry M, Winata HS. Uji aktivitas antibakteri *Streptococcus mutans* serta formulasi sediaan pasta gigi ekstrak etanol buah okra hijau (*Abelmoschus esculentus*) dan tulang ikan tuna (*Thunnini*). *J Pharm Sci*. 2022; 5(1): 136–45.
  105. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed collagen-sources and applications. *Molecules*. 2019; 24(22): 1–16.
  106. Da Rocha M, Alemán A, Baccan GC, López-Caballero ME, Gómez-Guillén C, Montero P, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial effects of underutilized fish protein hydrolysate. *J Aquat Food Prod Technol*. 2018; 27(5): 592–608.
  107. Mahmoodani F, Ghassem M, Babji AS, Yusop SM, Khosrokhavar R. ACE inhibitory activity of pangasius catfish (*Pangasius sutchi*) skin and bone gelatin hydrolysate. *J Food Sci Technol*. 2014; 51(9): 1847–56.
  108. Zulkifli AS, Babji AS, Lim SJ, Teh AH, Daud NM, Rahman HA. Effect of different hydrolysis time and enzymes on chemical properties, antioxidant and antihyperglycemic activities of edible bird nest hydrolysate. *Malaysian Appl Biol*. 2019; 48(2): 149–56.
  109. Bousopha S, Nalinanon S, Sriket C. Production of collagen hydrolysate with antioxidant activity from pharaoh cuttlefish skin. *Chiang Mai Univ J Nat Sci*. 2016; 15(2): 151–62.
  110. Himonides AT, Taylor AKD, Morris AJ. A study of the enzymatic hydrolysis of fish frames using model systems. *Food Nutr Sci*. 2011; 2(06): 575–85.