



Efektivitas Antibakteri Ekstrak Tulang Ikan Cakalang (*Katsuwonus pelamis*) terhadap *Streptococcus mutans* dan *Porphyromonas gingivalis*

Antibacterial Effect of Skipjack Tuna (*Katsuwonus pelamis*) on *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*

Syamsiah Syam,¹ Nur Asmah,¹ Nabila A. L. Lestari²

¹Departemen Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

Email: Syam_77@umi.ac.id

Received: March 6, 2023; Accepted: June 20, 2023; Published online: June 23, 2023

Abstract: Dental and oral diseases are dominated by periodontal disease and tooth decay. The most common type of bacteria that causes periodontal diseases is *Porphyromonas gingivalis* meanwhile the one that causes dental caries is *Streptococcus mutans*. Skipjack tuna (*Katsuwonus pelamis*) bones contain high calcium which can produce hydroxyapatite often used for tooth remineralization. This study aimed to determine the antibacterial effectiveness of skipjack tuna bones against *Porphyromonas gingivalis* and *Streptococcus mutans*. This was a laboratory experimental study using post test only control design. Data were analyzed with One Way Anova, using five treatments and five repetitions. The results showed that the mean diameter of the inhibition zone of *Streptococcus mutans* against 5% skipjack tuna bone extract was 8.63 ± 0.24 mm; 10% extract was 9.28 ± 0.12 mm; and 15% extract was 11.05 ± 0.95 mm ($p < 0.01$). Meanwhile, the mean diameter of the inhibition zone of *Porphyromonas gingivalis* against 5% skipjack tuna bone extract was 6.99 ± 0.94 mm; 10% extract was 7.86 ± 0.63 mm; and 15% extract was 12.63 ± 0.55 mm ($p < 0.01$). In conclusion, skipjack tuna bone extract (*Katsuwonus pelamis*) at 5%, 10%, and 15% can inhibit *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*. Extract with the highest concentration (15%) is classified as strong category against both types of bacteria in this study.

Keywords: caries; periodontal diseases; antibacterial; skipjack bone

Abstrak: Masalah mulut didominasi oleh penyakit periodontal dan kerusakan gigi. Bakteri penyebab tersering penyakit periodontal ialah *Porphyromonas gingivalis* sedangkan pada penyakit karies gigi ialah *Streptococcus mutans*. Tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) mempunyai kandungan kalsium tinggi yang dapat menghasilkan hidroksiapatit untuk proses remineralisasi gigi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antibakteri tulang ikan cakalang terhadap *Porphyromonas gingivalis* dan *Streptococcus mutans*. Jenis penelitian ialah eksperimental laboratorium dengan *post test only control design*. Pengambilan sampel dilakukan secara *random sampling*. Data penelitian dianalisis dengan *One Way Anova*, yaitu menggunakan lima perlakuan dan lima kali pengulangan. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa diameter zona daya hambat *Streptococcus mutans* dari ekstrak tulang ikan cakalang konsentrasi 5% sebesar $8,63 \pm 0,24$ mm; konsentrasi 10% sebesar $9,28 \pm 0,12$ mm; dan konsentrasi 15% sebesar $11,05 \pm 0,95$ mm ($p < 0,01$). Diameter zona daya hambat *Porphyromonas gingivalis* dari ekstrak tulang ikan cakalang konsentrasi 5% sebesar $6,99 \pm 0,94$ mm; konsentrasi 10% sebesar $7,86 \pm 0,63$ mm; dan konsentrasi 15% sebesar $12,63 \pm 0,55$ mm ($p < 0,01$). Simpulan penelitian ini ialah ekstrak tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) konsentrasi 5%, 10%, dan 15% dapat menghambat bakteri *Streptococcus mutans* dan *Porphyromonas gingivalis*. Ekstrak dengan konsentrasi tertinggi (15%) digolongkan memiliki daya hambat kuat terhadap kedua bakteri uji.

Kata kunci: karies; penyakit periodontal; antibakteri; tulang ikan cakalang

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal dan karies gigi merupakan dua gangguan pada gigi dan mulut yang umum terjadi di Indonesia, dipicu oleh kebersihan gigi dan mulut yang kurang, dan mengakibatkan terbentuknya tumpukan tipis yang menempel kuat pada permukaan gigi dan memuat penumpukan bakteri yang dikenal sebagai plak.¹ Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan rasio permasalahan gigi paling besar di Indonesia ialah karies atau gigi berlubang, gingivitis, dan sakit gigi yakni sekitar 57,6%. Proporsi permasalahan pada gigi dan mulut akibat tidak mendapatkan pelayanan dari tenaga kesehatan yaitu Provinsi Sulawesi Selatan berada di peringkat kedua setelah provinsi Sulawesi Tengah.²

Perubahan komponen dalam rongga mulut yang mengandung ikatan sulfur dapat menyebabkan bau mulut. Adanya bakteri anaerob di mulut menjadi penyebab bau mulut yang sering dialami pasien. Sekitar 80-90% penyebab bau mulut ialah senyawa belerang yang dihasilkan oleh bakteri ini dan melekat pada permukaan lidah dan rongga mulut. Salah satu dari sekian bakteri di lidah yaitu *Porphyromonas gingivalis* yang menjadi penyebab bau mulut dan merupakan bakteri Gram negatif anaerob fakultatif yang sering ditemukan pada plak subgingiva.^{3,4}

Karies gigi merupakan suatu kondisi yang memengaruhi gigi susu dan gigi permanen pada bayi dan dewasa. Kondisi ini memengaruhi email, dentin, dan sementum gigi dengan dipicu oleh aksi mikroba terhadap karbohidrat yang dapat difermentasi sehingga terjadi demineralisasi jaringan keras gigi diiringi oleh degradasi bahan organik yang dapat menyebabkan terbentuknya lubang kecil dalam gigi.^{5,6} Karies gigi dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti faktor lingkungan, perilaku, pelayanan kesehatan dan faktor keturunan. Namun biasanya disebabkan oleh kebersihan mulut yang buruk, makan makanan dan minuman yang lengket dan manis dimana memiliki kandungan gula dalam pembentukan asam memicu terjadinya karies gigi. Selain itu penyebab karies ialah bakteri *Streptococcus mutans*. Demineralisasi email gigi dapat disebabkan oleh bakteri *Streptococcus mutans* di bagian gigi. Reaksi demineralisasi yang berlangsung terus dapat menyebabkan remineralisasi dan terbentuk karies. *Streptococcus mutans* merupakan bakteri Gram positif dan nonmotil. Berbeda dengan bentuk *Streptococcus* lainnya, *Streptococcus mutans* hanya dapat membangun biofilm di dalam mulut seseorang yaitu pada plak gigi, dan jika tidak dirawat dengan baik dapat mengakibatkan gigi berlubang.⁷⁻⁹

Di Indonesia terdapat 17.001 pulau beserta luas laut teritorial 0,366 juta km². Indonesia merupakan negara kepulauan yang memiliki Zona Ekonomi Eksklusif (ZEE) dan memiliki luas 3.257.357 juta km². Ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) merupakan salah satu dari sekian banyak spesies ikan penghuni laut yang sangat luas ini. Ikan cakalang dapat ditemukan di hampir semua perairan Indonesia, tetapi paling umum di bagian Timur negara ini. Ikan cakalang termuat dalam kategori *scombroid* dengan asal famili *Scombroidae*. Pada pabrik pengolahan ikan, tulang ikan menjadi wujud dari limbahnya, yang merupakan sumber alam dan mudah untuk didapat serta lebih natural. Tulang ikan cakalang memiliki beberapa kandungan di antaranya ialah kandungan kalsium yang tertinggi. Kandungan tulang ikan yakni kalsium dapat menghasilkan hidroksiapatit sekitar 60-70% yang sering digunakan untuk proses remineralisasi gigi.¹⁰⁻¹⁵

METODE PENELITIAN

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini ialah metode maserasi. Langkah pertama yaitu ikan cakalang segar dipotong berbentuk *fillet* untuk memisahkan antara daging dan tulang ikan. Kemudian tulang ikan dicuci sampai bersih dan dikukus sebanyak 1 kg pada suhu 80°C selama 30 menit, dan dijemur di bawah sinar matahari selama 18 jam. Tulang ikan yang sudah dijemur dikeringkan lebih lanjut ke dalam oven dengan suhu 45-48°C selama 72 jam. Setelah dioven, tulang ikan kemudian dilakukan penepungan dengan cara ditumbuk dan di *blender* kemudian diayak sampai halus. Bubuk tulang ikan kemudian diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 150 ml dan diletakkan pada wadah tertutup serta disimpan dalam suhu kamar selama minimal tiga hari disertai pengadukan berkali-kali tiap harinya sampai semua bagian bubuk terlarut dalam cairan pelarut.

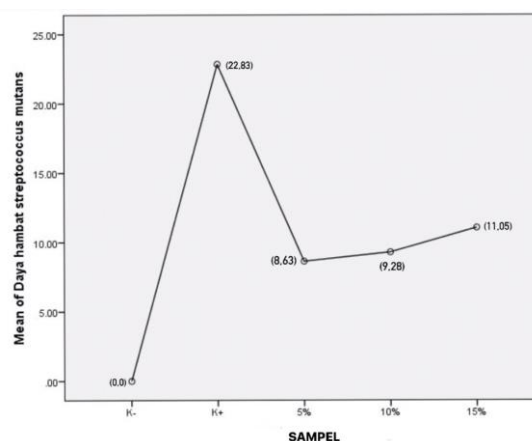
Selama pengadukan dan pendiaman tiga hari, campuran disimpan dalam tempat yang terhindar dari sinar matahari. Kemudian hasil maserasi disaring dengan menggunakan kertas saring untuk diambil filtratnya sehingga diperoleh maserat etanol tulang ikan. Kemudian maserat dipekatkan dengan cara diuapkan untuk mendapatkan ekstrak kental. Hasil ekstrak tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) yang telah didapat kemudian dilakukan pengenceran dengan menambahkan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) untuk mendapatkan konsentrasi yang diperlukan yaitu 5%, 10% dan 15%. Hasil pengenceran tersebut dimasukkan kedalam botol vial dan diberi label.

Pada pembuatan *Mueller Hinton Agar* (MHA), sebanyak 4 gram dilarutkan dengan 100 ml akuades menggunakan tabung Erlenmeyer yang ditutup dengan kasa dan dibungkus dengan kertas. Media tersebut disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 25 menit. Bagian bawah cawan Petri dibagi sesuai dengan banyaknya paperdisk. Gunakan spuit untuk memasukkan 10 ml medium ke dalam botol vial steril. Ambil 1 ose bakteri kemudian masukkan ke botol vial yang berisi medium kemudian homogenkan. MHA dituang ke dalam cawan Petri. Setelah medium memadat, *paper disk* ukuran 9 cm/15 cm dimasukkan ke dalam ekstrak tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) dengan konsentrasi 5%, 10% dan 15%, serta kontrol positif serta kontrol negative, kemudian diletakkan pada permukaan media MHA yang telah diolesi suspensi bakteri. Jarak antara *paper disk* harus cukup luas sehingga wilayah jernih tidak berhimpit. *Paper disk* ditekan menggunakan pinset pada permukaan media sehingga terdapat kontak yang baik antara *paper disk* dan media agar. Selanjutnya media MHA diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 24 jam.

Daya hambat diketahui berdasarkan pengukuran diameter zona inhibisi (zona bening) yang terbentuk di sekitar *paper disk*. Pengukuran tersebut menggunakan jangka sorong digital yang dinyatakan dalam satuan millimeter (mm). Zona hambat diukur dengan menggunakan jangka sorong secara vertikal, horisontal dan diagonal kemudian dirata-ratakan.

HASIL PENELITIAN

Gambar 1 menunjukkan sebaran nilai rerata masing-masing kelompok kontrol dan perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang pada daya hambat bakteri *Streptococcus mutans*. Pada kelompok perlakuan ekstrak konsentrasi 15% diperoleh nilai rerata daya hambat sebesar 11,05 dengan standar deviasi sebesar 0,95. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang konsentrasi 15% menghasilkan nilai daya hambat yang kuat (nilai rerata 11-20 mm).



Gambar 1. Grafik rerata daya hambat pada kelompok kontrol dan perlakuan

Tabel 1 menunjukkan hasil uji Kruskal Wallis pada kelompok kontrol positif dan perlakuan. Nilai rerata daya hambat terkecil terjadi pada perlakuan konsentrasi 5% sebesar 8,63 yang menunjukkan bahwa perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang pada konsentrasi tersebut menghasilkan nilai daya hambat sedang (nilai rerata 5-10 mm). Nilai rerata daya hambat terbesar

terjadi pada kontrol positif sebesar 22,83 dengan nilai p sebesar 0,000 (<0,05). Ini menunjukkan bahwa perlakuan dan kontrol yang diberikan berpengaruh bermakna pada daya hambat dan menghasilkan nilai daya hambat yang sangat kuat (nilai rerata lebih dari 20 mm).

Tabel 1. Pengaruh ekstrak tulang ikan cakalang terhadap daya hambat bakteri *Streptococcus mutans*

Sampel	N	Mean ± SD	Nilai p ^a
Akuades (K-)	5	0,00 ±0,00	0,000*
Chx (K+)	5	22,83 ±0,62	
5%	5	8,63 ±0,24	
10%	5	9,28 ±0,12	
15%	5	11,05 ±0,95	

^a. Uji *Kruskal Wallis*, *bermakna (p<0,05)

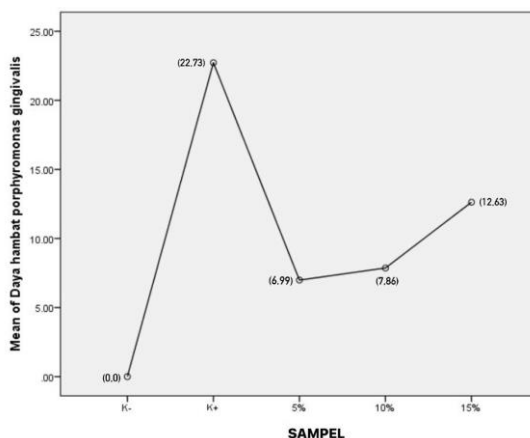
Tabel 2 memperlihatkan hasil pengukuran daya hambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* menggunakan ekstrak tulang ikan cakalang konsentrasi 5%,10%,15% dan kontrol positif *chlorhexidine* 0,2% serta kontrol negatif akuades steril masing-masing sebanyak 5 kali replikasi. Hasil perbandingan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan memperoleh nilai p<0,05, yang menunjukkan bahwa kelompok perlakuan ekstrak 5%, 10%, dan 15% tulang ikan cakalang berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* dan ditunjukkan bahwa ekstrak 15% paling berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*.

Tabel 2. Perbandingan daya hambat bakteri *Streptococcus mutans* antar perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang

Sampel	Mean ± SD	Nilai p			
		K+ (Chx)	5%	10%	15%
K+	22,83±0,62	-	0,000*	0,000*	0,009*
5%	8,63±0,24		-	0,001*	0,009*
10%	9,28±0,12			-	0,009*
15%	11,05±0,95				-

**Post Hoc*, signifikan (p<0,05)

Gambar 2 menunjukkan sebaran nilai rerata masing-masing kelompok kontrol dan perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang pada daya hambat bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Kelompok perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang konsentrasi 15% memperoleh nilai rerata daya hambat sebesar 12,63 (SD±0,55), yang menunjukkan bahwa perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang konsentrasi 15% menghasilkan nilai daya hambat yang kuat (nilai rerata 11-20 mm).



Gambar 2. Grafik rerata daya hambat pada kelompok kontrol dan perlakuan

Tabel 3 memperlihatkan hasil uji *one way anova* pada kelompok kontrol positif dan perlakuan. Nilai rerata daya hambat terkecil terjadi pada perlakuan konsentrasi 5% sebesar 6,99 sedangkan nilai rerata daya hambat terbesar terjadi pada kontrol positif sebesar 22,73 dengan nilai $p=0,000$ ($<0,05$), yang menunjukkan bahwa perlakuan dan kontrol yang diberikan berpengaruh bermakna terhadap daya hambat.

Tabel 3. Pengaruh ekstrak tulang ikan cakalang terhadap daya hambat bakteri *porphyromonas gingivalis*

Sampel	N	Mean \pm SD	Nilai p ^a
Aquades (K-)	5	0,00 \pm 0,00	0,000*
Chx (K+)	5	22,73 \pm 0,21	
5%	5	6,99 \pm 0,94	
10%	5	7,86 \pm 0,63	
15%	5	12,63 \pm 0,55	

^a. Uji *one way anova*, *bermakna ($p<0,05$)

Tabel 4 memperlihatkan hasil pengukuran daya hambat pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* menggunakan ekstrak tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) konsentrasi 5%,10%,15% dan kontrol positif *chlorhexidine* 0,2% serta kontrol negatif akuades steril masing-masing sebanyak 5 kali replikasi. Hasil perbandingan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. diperoleh nilai $p<0,05$, yang menunjukkan bahwa kelompok perlakuan ekstrak 5%, 10%, dan 15% tulang ikan cakalang berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis* dan perlakuan dengan ekstrak 15% paling berpengaruh dalam menghambat pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*.

Tabel 4. Perbandingan daya hambat bakteri *Porphyromonas gingivalis* antar perlakuan ekstrak tulang ikan cakalang

Sampel	Mean \pm SD	Nilai p			
		K+ (Chx)	5%	10%	15%
K+	22,73 \pm 0,21	-	0,000*	0,000*	0,000*
5%	6,99 \pm 0,94	-	-	0,176*	0,000*
10%	7,86 \pm 0,63	-	-	-	0,000*
15%	12,63 \pm 0,55	-	-	-	-

* *Post Hoc*, bermakna ($p<0,05$)

BAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa larutan ekstrak tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* dan *Porphyromonas gingivalis*. Hal ini dapat disebabkan karena adanya kandungan hidroksiapatit sebagai bahan antibakterial. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Faisal et al¹³ yang menyebutkan bahwa kandungan senyawa antibakteri di dalam tulang ikan yaitu hidroksiapatit dengan komponen utama penyusun hidroksiapatit (HAp) yaitu kalsium dan fosfat, merupakan komponen penting dalam tulang. Hal ini juga didukung oleh pernyataan Wadu et al¹⁶ yang menyebutkan bahwa senyawa hidroksiapatit yaitu kalsium dan fosfat dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri. Putranto et al¹⁷ melaporkan bahwa tulang ikan mengandung dua bagian yaitu bahan organik sekitar 30,54% (bk) yang terdiri dari protein 28,04%, lipid 1,94% dan karbohidrat 0,56%, serta bahan mineral anorganiknya sekitar 69,46% (bk) yang terutama terdiri dari 59,69% kalsium (Ca) dan 35,81% fosfor.

Domini et al¹⁸ menyebutkan bahwa tulang ikan juga mengandung macam-macam asam amino, omega 3, omega 6, flavonoid, dan tannin yang berperan sebagai anti inflamasi. Selain itu, tulang ikan juga merupakan polikation bermuatan positif yang dapat mengikat anion-anion pada permukaan bakteri sehingga dapat menyebabkan terganggunya permeabilitas membran bakteri.¹⁹

Hidroksiapatit mengandung sebagian besar kalsium dan fosfat.²⁰ Hidroksiapatit diperoleh dari bahan alam yang banyak mengandung kalsium di antaranya yaitu tulang ikan todak dan tuna.^{20,21} Kandungan kalsium pada tulang ikan yaitu hidroksiapatit bersifat nonsitotoksik.²⁰ Tulang ikan cakalang memiliki kandungan hidroksiapatit (HAp) yang banyak manfaatnya dan bersifat antibakteri, serta secara alami dapat menyediakan kandungan ion magnesium, seng, strontium, dan karbonat.^{22,23} Hidroksiapatit sebagai salah satu jenis kalsium fosfat atau apatit sangat banyak dipergunakan dalam dunia kedokteran karena HAp memiliki sifat biokompatibilitas yang sangat baik. Cara kerja hidroksiapatit yaitu dapat menghambat sintesis sel bakteri, sehingga metabolisme selnya terganggu, yang akan mengakibatkan dinding sel bakteri rusak.²⁴

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak tulang ikan cakalang mampu menghambat bakteri rongga mulut salah satu diantaranya ialah bakteri Gram positif (*Streptococcus mutans*) dan bakteri Gram negatif (*Porphyromonas gingivalis*) secara in vitro sehingga berpeluang untuk digunakan sebagai obat kumur. Jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya didapatkan bahwa ekstrak tulang ikan cakalang dengan tambahan nanopartikel perak (Ag) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak tulang ikan cakalang memiliki aktivitas antibakteri terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* dan bakteri *Porphyromonas gingivalis* karena memiliki rerata diameter zona hambat terbesar pada konsentrasi 15% yaitu 11,05 mm dan 12,63 mm. Zona hambat yang dihasilkan disebabkan karena ekstrak tulang ikan cakalang memiliki kandungan senyawa hidroksiapatit yang berperan dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme dan berperan sebagai antibakteri.

SIMPULAN

Ekstrak tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) konsentrasi 5%, 10%, dan 15% dapat menghambat bakteri *Streptococcus mutans* dan *Porphyromonas gingivalis*. Ekstrak dengan konsentrasi terbesar (15%) digolongkan memiliki daya hambat kuat terhadap kedua bakteri uji. Pada penelitian ini ekstrak tulang ikan cakalang efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri penyebab karies dan penyakit periodontal.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djohari M, Wulandari YP, Pratiwi E. Isolasi dan uji aktivitas daya hambat ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu. L.*). J Ris Kefarmasian Indonesia. 2019;1(3):178-9.
2. Chavan R, Hadi S, Larasati R. World Health Organization. Encyclopedia of Food and Health Vol 5. 2018. p. 585
3. Fajar, Rahmi I, Fitri DR, Mustikawati H, Khasanah WU. Formulasi sediaan obat kumur yang mengandung ekstrak herba Tespong (*Oenanthe Javannica*) sebagai pencegah bau mulut. J Inovasi Penelitian. 2021;2(7):2231.
4. Amanda EA, Oktiani BW, Panjaitan FUA. Efektivitas antibakteri ekstrak flavonoid propolis Trigona Sp (*Trigona thorasica*) terhadap pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Dentin. 2019;3(1):24.
5. Pardosi SS, Siahaan YL, Restuning S, Chaerudin DR. Hubungan status gizi terhadap terjadinya karies gigi pada anak Sekolah Dasar. Dental Therapist Journal. 2022;4(1):1-9. Doi: <https://doi.org/10.31965/DTJ>
6. Tugiono, Hafizah, Azlan, Milala JS. Sistem pakar untuk pendiagnosaan karies gigi menggunakan Teorema Bayes. J-Sisko Tech. 2021;4(1):103-4.
7. Ratih, Kumala IAD, Dewi NLPS. Hubungan perilaku makan permen dengan karies pada siswa SDN 1 Dawan Kaler Kabupaten Klungkung tahun 2017. J Kesehatan Gigi. 2019;6(2):1-5.
8. Aulifa DL, Febriani Y, Rendo MS. Aktivitas antibakteri ekstrak N- heksan, etil asetat, dan etanol Morus Alba L. terhadap bakteri penyebab karies gigi. JSTFI Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2015;4(2):46.
9. Artaningsih NL, Habibah N, Mastra N. 2018. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun gamal (*Gliricidia*

- sepium*) pada berbagai konsentrasi terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* secara *in-vitro*. J. Kesehat. Vol 9(3):336-7. Doi:10.26630/jk.v9i3.967.
10. Daeng RA. Pemanfaatan tepung tulang ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*) sebagai sumber kalsium dan fosfor untuk meningkatkan nilai gizi biskuit. J Biosaintek. 2019;1(1):22-30.
 11. Kekenusa JS, Paendong MS. Analisis penentuan musim penangkapan ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis L*) di Perairan Belang Minahasa Tenggara-Sulawesi Utara. J Ilmiah Sains. 2016;16(2):86.
 12. Purwaningsih S, Santoso J, Garwan R. Perubahan fisiko-kimiawi, mikrobiologis dan histamin bakasng ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis*, Lin) selama fermentasi dan penyimpanan. J. Teknol, dan Industri Pangan. 2013;24(2):2.
 13. Faisal H, Tarigan RE, Lase J. 2022. Antibacterial activity of Ag-hydroxyapatite composite of bone-in tuna (*Thunnus albacores*) against *Streptococcus Mutans*. J Sains Natural. 2022;12(2):79.
 14. Pandelaki ECJ, Wuntua AD, Aritonang HF. Aktivitas antibakteri komposit Ag-tulang ikan pada *Staphylococcus aureus*. J Mipa Unsrat Online. 2018;7(2):29.
 15. Widyaningtyas V, Rahayu YC, Barid I. Analisis peningkatan remineralisasi enamel gigi setelah direndam dalam susu kedelai murni (*Glycine max* (L.) Merrill) menggunakan *scanning electron microscope* (SEM). Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. 2014;2(2):258-62.
 16. Wadu I, Soetjpto H, Cahyanti MN. Karakterisasi dan uji aktivitas antibakteri hidroksiapatit (HAp) dari kerabang telur ayam terhadap bakteri *Lactobacillus acidophilus*. Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia (JPKP). 2017;2(3):145-51.
 17. Putranto HF, Asikin AN, Kusumaningrum I. Karakterisasi tepung tulang ikan belida (*Chitala sp*) sebagai sumber kalsium dengan metode hidrolisis protein. Teknologi Hasil Perikanan. 2015;40(1): 11.
 18. Domini FBA, Dewanti, IDA, Wulandari E. 2019. Analisis jumlah sel monosit yang mengekspresikan Tnf-A setelah dipapar *Porphyromonas Gingivalis* dan tulang ikan kuniran (*Upenus sulphureus*) dengan teknik imunositokimia. J Kesehatan Gigi. 2019;6(2):88.
 19. Aisyah D, Mamat I, Sontang M, Rosufila Z, Ahmad NM. 2012. Program pemanfaatan sisa tulang ikan untuk produk hidroksiapatite: Kajian di Pabrik Pengolahan Kerupuk Lekor Kuala Trengganu-Malaysia. J Sositoknologi. 2012;11(26):129-39.
 20. Hariani PL, Kim M, Said M, Saini. Synthesis of nano-hydroxyapatite from snakehead (*Channa striata*) fish bone and its antibacterial properties. Key Engineering Materials. 2020;840(29):293-9.
 21. Permatasari HA, Wati R, Anggraini RM, Almukarramah. Hydroxyapatite extracted from fish bone wastes by heat treatment. Key Engineering Materials. 2020;840:318-23.
 22. Wuntu AD, Mantiri DMH, Paulus JJH, Aritonang HF. Hydroxyapatite/zeolite-based antibacterial composite derived from *Katsuwonus pelamis* bones and synthetic A-type zeolite. AACL Bioflux. 2021;14(1):612-7. Available from: <http://www.bioflux.com.ro/aac>
 23. Ahamed AF, Manimohan M, Kalavasan N. Fabrication of biologically active fish bone derived hydroxyapatite and montmorillonite blended sodium alginate composite for in-vitro drug delivery studies. Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials (JIOPM). 2022;32:3902–22
 24. Lestari NRD, Sari EC. Synthesis and characterization of hydroxyapatite - nanosilver as anti bacteria that cause dental caries. Indo J Chem Sci. 2022;11(1):34.