

PENGARUH PASTA GIGI MENGANDUNG XYLITOL TERHADAP PERTUMBUHAN *Streptococcus mutans* SEROTIP C IN VITRO

Aulia Agustina*, Agoeng Tjahajani, El Auerkari

Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Abstract

Streptococcus mutans serotype C is a major causative agent to caries and is found predominantly in dental plaque and saliva. Dentifrice containing xylitol has been shown to inhibit the growth of mutans streptococci. The aim of the study was to identify *in vitro* the influence of dentifrice containing xylitol on *S. mutans* serotype C. The solution of dentifrice containing xylitol was first diluted with sterile aquadest at 1:1, and then to concentrations of 100%, 10%, 1%, 0.1%, 0.01%, and 0.001%, also with positive and negative controls. These solutions were exposed to *S. mutans* Serotype C by diffusion and dilution method. The results of the study show that the inhibition zone formed at concentrations of 10% and 100%. There was a significant positive correlation between the concentration of dentifrice and the growth of mutans streptococci ($p < 0.05$), with MBC point at 10%. In conclusion, dentifrice containing xylitol has an antibacterial effect and can inhibit the growth of *S. mutans* serotype C. Increasing concentration of dentifrice containing xylitol increases the size of the inhibition zone.

Key words: dentifrice containing xylitol; *streptococcus mutans* serotype c; antibacterial effect

Pendahuluan

Xylitol merupakan pemanis alami non-kariogenik yang dapat ditemukan pada buah-buahan dan sayuran.^{1,2} Xylitol memiliki rasa manis semanis gula tebu (sukrosa), tetapi kandungan kalornya 40% lebih rendah dan lebih lambat diserap oleh tubuh.³⁻⁵ Xylitol memiliki manfaat menekan jumlah bakteri *S. mutans* sebagai salah satu kuman penyebab karies gigi, menghambat pertumbuhan plak, mencegah keasaman plak gigi, dan mempercepat proses pembentukan kembali mineral gigi (remineralisasi).⁶⁻⁸ Sebuah studi yang dilakukan di Finlandia oleh Universitas Turku menyebutkan bahwa konsumsi xylitol efektif dalam mencegah terjadinya karies

gigi.⁹ Sehubungan dengan pernyataan tersebut, saat ini xylitol telah banyak diaplikasikan dalam berbagai produk kesehatan seperti permen karet, tablet hisap, obat kumur dan pasta gigi.^{8,10} *Streptococcus mutans* merupakan bakteri utama yang berperan dalam proses terjadinya karies gigi.^{11,12} Jenis *Streptococcus mutans* serotip C predominan ditemukan pada plak dan saliva.¹³ *Streptococcus mutans* memetabolisasi gula menjadi asam sehingga dapat menurunkan pH plak gigi. Penurunan pH yang berulang-ulang dalam waktu tertentu akan mengakibatkan terjadinya demineralisasi email yang disebut karies gigi.¹⁴

Karies gigi telah menjadi masalah kesehatan gigi yang umum terjadi di Indonesia. Berdasarkan

hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan RI tahun 2004, prevalensi karies gigi mencapai 90,05%.¹⁵ Dengan demikian, upaya pencegahan terhadap karies gigi sangat diperlukan. Bentuk upaya pencegahan yaitu dengan cara menggosok gigi dua kali sehari secara teratur dan memilih pasta gigi yang tepat.^{4,16}

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pasta gigi yang mengandung xylitol mampu menekan pertumbuhan bakteri penyebab karies yaitu *Streptococcus mutans* di dalam mulut.¹⁷ Namun, belum pernah ada penelitian yang menunjukkan tentang bagaimana pengaruhnya terhadap *Streptococcus mutans* yang paling sering ditemukan dalam plak gigi yakni *Streptococcus mutans* serotip C. Sehingga timbul permasalahan: Apakah pasta gigi mengandung xylitol dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* serotip C. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pasta gigi mengandung xylitol terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* serotip C. Selain dapat memberikan sumbangsih pemikiran dan pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang kedokteran gigi, hasil penelitian ini juga diharapkan dapat membantu masyarakat untuk lebih selektif dalam memilih pasta gigi yang baik untuk menjaga kesehatan gigi dan mulutnya. Sehingga melalui penelitian ini, pencegahan karies gigi di Indonesia dapat ditingkatkan dengan penggunaan pasta gigi mengandung xylitol.

Bahan dan Cara Kerja

Bahan Penelitian

Pasta gigi yang digunakan pada penelitian ini adalah pasta gigi mengandung xylitol merk Pepsodent yang diproduksi oleh Unilever Finland Oy, Helsinki. Sedangkan specimen yang digunakan merupakan bakteri *Streptococcus mutans standar strain* serotip C dari Universitas Kyushu yang terdapat di Laboratorium Biologi Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* serotip C yang diukur dengan metode difusi dan dilusi.^{18,19}

Cara Kerja

1. Persiapan Sterilisasi Alat

Alat-alat yang digunakan di dalam penelitian harus disterilisasi terlebih dahulu sebelum dan

sesudah penelitian. Tabung reaksi dan tips *eppendorf*, serta kawat inokulasi disterilkan dengan autoklaf. Sedangkan blank disk yang digunakan adalah blank disk baru yang steril. Meja kerja yang akan digunakan disemprot dengan alkohol 70%. Beberapa tahap penelitian dilakukan di dalam lemari kaca steril.

Pewarnaan Gram Bakteri

Bakteri *Streptococcus mutans standar strain* serotip C murni yang telah tersedia di Laboratorium Biologi Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia diperiksa dengan pewarnaan gram untuk mengetahui kemurniannya. Satu sengkeli bakteri *Streptococcus mutans* diambil dengan kawat inokulasi steril dan diletakkan pada kaca preparat yang telah diberi tanda lingkaran. Tuangkan cairan *gentian violet* pada gelas objek tersebut selama 3 menit, kemudian buang cairan tersebut dan tuangkan *lugol* pada kaca preparat. Bilas preparat dengan alkohol, kemudian tuangkan air *fuchsin safranin* sesaat lalu dibilas dengan air yang mengalir. Lihat koloni *Streptococcus mutans* serotip C pada gelas objek dengan menggunakan mikroskop pada perbesaran 1000 x dengan bantuan minyak imersi.

Inokulasi *Streptococcus mutans* serotip C

Streptococcus mutans serotip C diremajakan dengan mengambil satu sengkeli bakteri dengan kawat inokulasi steril, lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi berisi cairan BHI. Specimen tersebut kemudian dimasukkan ke dalam *anaerobic jar*, diberi *gas pack*, dan ditutup rapat. Kemudian disimpan pada suhu 37°C selama 3 x 24 jam.

2. Pelaksanaan

Penyetaraan Bakteri Murni dengan Standar Mc Farland

Bakteri murni yang telah diremajakan kemudian di bandingkan tingkat kekeruhannya dengan standar Mc Farland. Standar Mc Farland ini digunakan untuk menghitung jumlah koloni bakteri. Jumlah bakteri yang akan digunakan adalah ± 50 sel/ml. Oleh karena itu, setelah disetarakan kekeruhannya dengan standar Mc Farland, bakteri diencerkan dengan larutan salin steril hingga jumlah bakteri yang ada dalam tabung reaksi mencapai ± 50 sel/ml.

Cara Pembuatan Larutan Pasta Gigi Xylitol

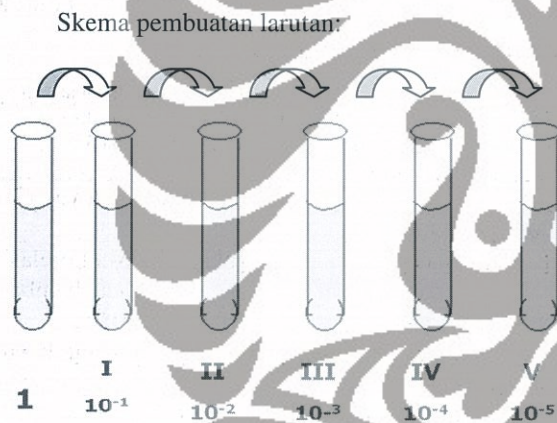
a. Pembuatan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif

Untuk kelompok kontrol positif, masukkan 4,5 ml perbenihan cair BHI ke dalam tabung reaksi. Sedangkan untuk kelompok kontrol negatif, timbang

pasta gigi yang mengandung xylitol ke dalam botol kecil sebanyak 5 gram. Ambil aquadest steril sebanyak 5 ml dengan pipet pengencer *ependorf*. Campurkan aquadest steril tersebut ke dalam botol berisi pasta gigi yang mengandung xylitol. Homogenisasikan dengan menggunakan vortex kemudian keseluruhan larutan diambil 4,5 ml.

b. Serial pengenceran larutan pasta gigi xylitol

Untuk pembuatan konsentrasi 100%, ambil pasta gigi yang mengandung xylitol ke dalam botol kecil sebanyak 5 gram, lalu campurkan aquadest steril sebanyak 5 ml dengan pipet pengencer *ependorf*. Homogenisasikan dengan menggunakan vortex. Untuk kelompok uji lainnya, masukkan ke dalam masing-masing lima tabung reaksi perbenihan cair BHI sebanyak 4,5 ml. Masukkan ke dalam tabung pertama larutan pasta gigi xylitol 100% sebanyak 0,5 ml. Vortex tabung tersebut agar larutan homogen, kemudian ambil larutan pada tabung pertama sebanyak 0,5 ml dan masukkan ke tabung kedua. Lakukan hal yang sama hingga tabung ke lima.



Keterangan:

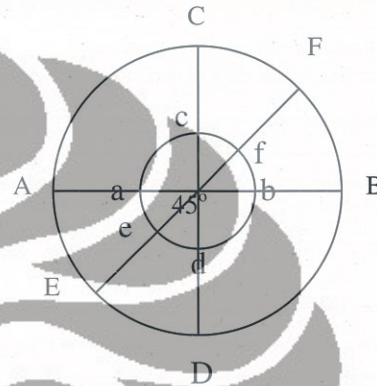
1	: 100%
10^{-1}	: 10%
10^{-2}	: 1%
10^{-3}	: 0,1%
10^{-4}	: 0,01%
10^{-5}	: 0,001%

Gambar 1. Skema pembuatan larutan

Tes Sensitivitas Bakteri Terhadap Xylitol dengan Menggunakan Metode Difusi (Disk pada Agar DST)

Tuang 1 ml bakteri secara perlahan dan merata ke perbenihan agar DST pada Petri disk, lalu dimiringkan untuk dibuang kelebihannya.

Perbenihan agar kemudian dieram dalam inkubator pada suhu 37°C selama 15 menit. Teteskan masing-masing larutan xylitol pada blank disk yang telah diletakkan di permukaan agar DST. Inkubasikan Petri disk tersebut dalam *anaerobic jar* pada suhu 37°C selama 3 x 24 jam. Setelah inkubasi selama 3 hari, hitung daya hambat larutan xylitol terhadap *Streptococcus mutans* serotip C dengan mengukur jari-jari zona hambat yang terdapat pada perbenihan agar DST tersebut. Supaya terbukti validitasnya, pengukuran dilakukan tiga kali. *Streptococcus mutans*



Pengukuran I : (AB - ab) : 2
 Pengukuran II : (CD - cd) : 2
 Pengukuran III : (EF - ef) : 2
 Inhibitory zone: Pengukuran I + II + III

Gambar 2. Cara mengukur zona hambat

Tes Sensitivitas Bakteri Terhadap Xylitol dengan Menggunakan Metode Dilusi

Bakteri yang telah berjumlah ± 50 sel/ml dituang ke dalam tabung yang telah berisi larutan xylitol konsentrasi 100%, 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, dan 0,001% serta kelompok kontrol baik positif maupun negatif. Masing-masing tabung dimasukkan bakteri sebanyak 0,5 ml. Kemudian masukkan tabung-tabung reaksi tersebut ke dalam *anaerobic jar* bersama *gas pack* selama 3 x 24 jam pada suhu 37°C. Setelah inkubasi selesai, amati tingkat kekeruhannya.

Untuk menguji apakah larutan xylitol tersebut dapat membunuh bakteri *Streptococcus mutans* serotip C dilakukanlah tes gores pada media agar. Konsentrasi larutan xylitol yang tingkat kekeruhannya rendah (jernih) pada masing-masing spesimen *Streptococcus mutans* serotip C diambil satu sengkelit dengan kawat inokulasi steril kemudian digoreskan ke permukaan agar pada perbenihan TYS 20B. Setelah itu diinkubasikan dalam *anaerobic jar* selama 3 x 24 jam pada suhu 37°C. Setelah 3 x 24 jam perhatikan pertumbuhan

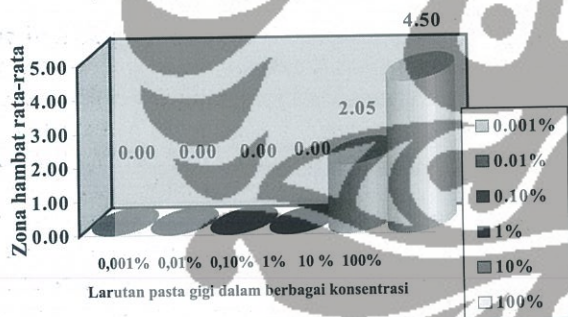
bakteri *Streptococcus mutans* serotip C pada agar. Apabila terdapat pertumbuhan bakteri, maka konsentrasi tersebut merupakan Kadar Hambat Minimal (KHM), sedangkan jika tidak ada sama sekali pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* serotip C pada agar tersebut, maka konsentrasi tersebut adalah Kadar Bunuh Minimum (KBM).

Hasil

Uji sensitivitas dengan metode difusi yang dilakukan dengan pengukuran zona hambat memberikan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil uji sensitivitas larutan pasta gigi yang mengandung xylitol terhadap *Streptococcus mutans* serotip C melalui metode difusi

No.	Konsentrasi (%)	zona hambat rata-rata(mm)
1.	100,000	4,50
2.	10,000	2,05
3.	1,000	0,00
4.	0,100	0,00
5.	0,010	0,00
6.	0,001	0,00



Gambar 3. Diagram zona hambat rata-rata (mm) berbagai konsentrasi larutan pasta gigi yang mengandung xylitol terhadap *Streptococcus mutans* serotip C

Berdasarkan Tabel 1 dan Gambar 3 dapat dilihat bahwa pada pengenceran larutan pasta gigi yang mengandung xylitol dengan konsentrasi 0,001%, 0,01% dan 0,1% tidak terbentuk zona hambat terhadap *Streptococcus mutans* serotip C, sedangkan pada konsentrasi 10% mulai terbentuk

zona hambat sebesar 2,05 mm. Begitu pula pada konsentrasi 100% zona hambat yang terbentuk sebesar 4,50 mm.

Data-data yang dihasilkan pada metode difusi kemudian dianalisis dengan uji normalitas Shapiro-Wilk karena sample yang digunakan kecil dan didapatkan $p = 0,006$ berarti $p < 0,05$ artinya distribusi data tidak normal. Selanjutnya dilakukan transformasi data untuk menormalkan data yang sebarannya tidak normal dengan sqrt (akar kuadrat), yang kemudian dilakukan uji normalitas untuk kedua kalinya. Hasil yang didapat $p = 0,006$ artinya distribusi data tidak normal.

Berdasarkan hasil uji normalitas yang menunjukkan bahwa distribusi data tidak normal walaupun telah dilakukan transformasi data, maka untuk mengetahui adanya pengaruh pasta gigi yang mengandung xylitol terhadap *Streptococcus mutans* serotip C dilakukan analisis statistik menggunakan uji Spearman (non parametrik) dengan ($p < 0,05$). Data dianalisis dalam bentuk kategorikal yang hasilnya disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji korelasi antara pasta gigi mengandung xylitol dengan zona hambat yang terbentuk

Spearman's rho %	%	Zona hambat mm
Correlation Coefficient	1,000	0,845 *
Sig. (2-tailed)		0,034
N	6	6

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Dari tabel diatas menunjukkan bahwa korelasi antar skor konsentrasi (%) dan skor zona hambat (mm) adalah bermakna. $Sig = 0,034 \rightarrow < 0,05$. Nilai korelasi sebesar $0,845 \rightarrow$ menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat (0,80-1,00). Arah korelasi + (positif) \rightarrow searah. Artinya semakin besar konsentrasi semakin besar pula zona hambat yang terbentuk.

Untuk memastikan hasil penelitian dengan metode difusi, dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode dilusi melalui pengukuran tingkat kekeruhan, dilanjutkan dengan tes gores pada media agar, hasilnya ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil tes gores

Tes Gores <i>S. mutans</i>	Konsentrasi Larutan Pasta Gigi Yang Mengandung Xylitol						
	100 %	10 %	1%	0,1%	0,01%	0,001%	C+ C-
Serotip C	-	-	+	+	+	+	+ -

Keterangan: + = ada pertumbuhan bakteri
- = tidak ada pertumbuhan bakteri

Dari Tabel 3 terlihat bahwa hanya pada larutan dengan konsentrasi 10% dan 100% menunjukkan hasil negatif (-) yang berarti tidak terdapat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*. Sedangkan pada kelompok kontrol menunjukkan bahwa terdapat pertumbuhan *Streptococcus mutans* pada kontrol positif dan tidak ada pertumbuhan *Streptococcus mutans* pada kelompok kontrol negatif.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan metode difusi (Tabel 1 dan Gambar 3) dapat diketahui bahwa zona hambat mulai terbentuk di konsentrasi 10%. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyatakan, bahwa pasta gigi mengandung xylitol dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* yang ditandai dengan terbentuknya zona hambat.²⁰ Setelah dilakukan analisis dengan menggunakan uji non parametrik Spearman (Tabel 2), maka terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pasta gigi mengandung xylitol mempengaruhi pertumbuhan *Streptococcus mutans* serotip C dengan derajat kemaknaan adalah 0,034. Arah korelasi adalah + (positif) atau searah, yang artinya semakin besar konsentrasi pasta gigi mengandung xylitol, maka semakin besar pula zona hambat yang terbentuk.

Untuk memastikan hasil penelitian dengan metode difusi, dilakukan penelitian melalui pengukuran tingkat kekeruhan dan tes gores. Namun, pada penelitian ini tingkat kekeruhan tidak dapat diukur karena pasta gigi yang digunakan sebagai bahan penelitian memiliki warna yang cukup pekat. Hal ini menimbulkan kekeruhan tersendiri, diluar dari warna keruh yang menunjukkan adanya pertumbuhan *Streptococcus mutans*.

Oleh karena itu untuk mengujinya, dilakukan tes gores pada media agar di semua konsentrasi. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 3. Dimana pada konsentrasi 1% - 0,001% masih terdapat pertumbuhan *Streptococcus mutans* serotip C. Pada konsentrasi 10% dan 100% tidak terdapat pertumbuhan bakteri. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi 10% volume pasta gigi merupakan nilai KBM pasta gigi mengandung xylitol terhadap *Streptococcus mutans* serotip C. Nilai KBM ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa KBM pasta gigi yang mengandung xylitol terdapat pada konsentrasi 10% volume pasta gigi.^{10,20,21}

Sedangkan nilai KHM belum dapat ditentukan pada penelitian ini karena pada seluruh konsentrasi dibawah 10%, selain terdapat pertumbuhan bakteri pada metode dilusi dengan menggunakan tes gores, tidak terbentuk pula zona hambat dalam metode difusi. Hal ini menunjukkan nilai KHM mungkin terdapat pada konsentrasi antara 1 - 10% volume pasta gigi. Di lain pihak, penelitian terdahulu menyatakan bahwa nilai KHM ada pada konsentrasi 1% volume pasta gigi.^{20,22} Perbedaan ini diduga disebabkan oleh perbedaan merek pasta gigi yang diteliti beserta kandungan pasta didalamnya.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan metode difusi dan dilusi, maka dapat dikatakan bahwa pasta gigi mengandung xylitol memiliki pengaruh berupa efek antibakteri karena menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Hal ini sejalan dengan teori yang ada dimana xylitol memberikan keuntungan dengan dua cara yaitu:

1. Xylitol sebagai pengganti gula, tidak dapat difermentasikan oleh bakteri rongga mulut, termasuk *Streptococcus mutans*.²³ Disamping tidak dapat dijadikan sebagai sumber energi, juga dapat masuk ke dalam sel *Streptococcus mutans*. Namun, tetap saja tidak tersedia enzim untuk memecahnya, sehingga tidak ada asam laktat sebagai hasil metabolisme terhadap xylitol. Oleh karena itu, xylitol sangat baik digunakan sebagai pengganti gula yang tidak menyebabkan demineralisasi email, termasuk pada kandungan pasta gigi.^{6,10}
2. Saat digunakan dalam dosis yang tinggi, xylitol bersifat antibakteri. Xylitol dapat masuk ke dalam sel dan terperangkap di dalamnya karena enzim tidak diproduksi. Selama proses ini berlangsung, xylitol tidak dapat dipecah dan terakumulasi di dalam sel dengan dosis yang semakin tinggi. Hal ini membuat bakteri berusaha mengeluarkannya dengan paksa sehingga sangat menguras energi yang biasa digunakan untuk kelangsungan hidupnya. Pada akhirnya sintesis protein bakteri terganggu sehingga bakteri tidak dapat melangsungkan hidupnya.^{6,24}

Kesimpulan

Pasta gigi mengandung xylitol dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* serotip C. Semakin tinggi konsentrasi pasta gigi mengandung xylitol, semakin besar zona hambat yang terbentuk pada pertumbuhan *Streptococcus mutans* serotip C. Pasta gigi mengandung xylitol

juga memiliki efek anti bakteri terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* serotip C.

Daftar Acuan

1. Kakuta H, Iwami Y, Mayanagi H, Takahashi N. Xylitol Inhibition of Acid Production and Growth of Mutans Streptococci in the Presence of Various Dietary Sugars under Strictly Conditions. *Caries Res* 2003; 37: 404-9.
2. Eriawan R, Imam P. *Beberapa Bahan Pemanis Alternatif yang Aman*. <http://www.kompas.com/kompas-cetak/0211/18/iptek/bebe49.htm>. 16/10/2007. 10:32.
3. Dadan R, Arista B. *Xylitol, Pemanis Sahabat Gigi*. <http://www.pikiran-rakyat.com/cetak/2007/072007/05/cakrawala/lainnya04.htm>. 20/09/2007. 12:37.
4. Nizel AE, Papas AS. *Nutrition in Clinical Dentistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 23.
5. Newburn E. *Cariology*. 3rd ed. San Fransisco: Quintessence Publishing Co. Inc, 1989: 29-54, 75-88.
6. Bradshaw DJ, Marsh PD. Effect of Sugar Alcohols on the Composition and Metabolism of a Mixed Culture of Oral Bacteria Grown in a Chemostat. *Caries Res* 1994; 28: 251-6.
7. Honkala E, Honkala S, Shyama M, Al-Mutawa SA. Field Trial on Caries Prevention with Xylitol Candies among Disabled School Students. *Caries Res* 2006; 40: 508-13.
8. Yanagisawa T, Miake Y. Prevention of Caries and Restoration of Initial Enamel Caries by Remineralization Enhanced with Xylitol + 2 Gum. *Finnish Dent J* 2006; 1: 44-9.
9. Roth GI, Calmes R. *Oral Biology*. London: CV Mosby Company, 1981: 446-8, 352-7.
10. Holgerson PL, Blinks CS, Sjöström I, Oberg M, Twetman S. Xylitol Concentration in Saliva and Dental Plaque after Use of Various Xylitol-Containing Products. *Caries Res* 2006; 40: 393-7.
11. Mangundjaja S, Muthalib A, Djais A, Auerkari El. The Effect of Chlorhexidine Mouthwash Treatment on Salivary Mutans Sterptocomal Levels in Orthodontic Patients. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia Edisi Khusus* 2000; 7: 55-9.
12. Boyd RF, Hoerl BG. *Basic Medical Microbiology*. 3rd ed. United States of America: Little, Brown and Company, 1981: 878-83.
13. Anita Y. Identifikasi epitop dari Streptococcus mutans terhadap sekretori Immunoglobulin A saliva.
14. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Pencapaian Pembangunan Kesehatan*. <http://bankdata.depkes.go.id/Profil/Indo01/Contents/bab%20iv%20data%202000.htm>. 16/11/2007. 12:34.
15. Harris NO, Godoy FG. *Primary Preventive Dentistry*. 6th ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2004: 2-7, 120-31, 409, 431.
16. Mangundjaja S, Sutadi H, Andika DK. *Effectiveness of Dentifrice containing Xylitol on Salivary mutans streptococci*. FDI Annual World Dental Congress. Malaysia. 2001.
17. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi 20. Indonesia: EGC, 1995: 154-6, 218-23.
18. Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. *Color Atlas and textbook of Diagnostic Microbiology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1988: 487-99.
19. Auerkari EI, Mangundjaja S. *Antimicrobial Activity of Xylitol Containing Dentifrice on Mutans Streptococci*. IADR Congress. Bali. 2007.
20. American Dental Assistants Association. *Army's "Look for Xylitol First" program*. <http://www.thefreelibrary.com/Army%27s+%22Look+for+Xylitol+First%22+program-a0115843526>. 22/11/2007. 18:13.
21. Benchabane H, Lortie LA, Buckley ND, Trahan L, Frenette M. Inactivation of *Streptococcus mutans* fxpC Gene Confers Resistance to Xylitol, a Caries-preventive Natural Carbohydrate Sweetener. *J Dent Res* 2002; 81(6): 380-6.