

**FORMULASI KAPSUL EKSTRAK KENTAL ETANOL 96% TERIPANG
KELING (*Holothuria atra*) dan UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI**

***EXTRACT CAPSULES FORMULA CONDENSED ETHANOL 96% SEA
CUCUMBER (*Holothuria atra*) and ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST***

Victor Siringo-Ringo, Lilih Riniwasih Kadiwijati, Oka Yuniantika, Tutik Murniasih
Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

ABSTRAK

Organisme hidup tidak terkecuali biota laut menghasilkan berbagai produk alami yang terdiri dari atas metabolit primer dan metabolit sekunder. Beberapa kandungan bioaktif pada biota laut telah terbukti secara ilmiah memiliki aktifitas antibakteri, antikoagulan, antifungi, antiinflamasi, antimalaria dan antivirus. Salah satu biota laut yang masih terus diteliti sebagai bahan obat adalah teripang. Teripang berpotensi untuk menghasilkan metabolit sekunder, sehingga dapat dimanfaatkan substansi aktif dalam bidang obat-obatan yang belum banyak diteliti khususnya di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan konsentrasi hambat minimum ekstrak teripang keling (*Holothuria atra*) dan untuk membuat formulasi kapsul ekstrak kental teripang keling (*Holothuria atra*) dengan berbagai konsentrasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kental teripang dengan konsentrasi 100 μ g menghambat pertumbuhan bakteri gram positif yaitu bakteri *Bacillus subtilis*, 12 mm dan *Staphylococcus aureus* 11 mm dan Gram negatif yaitu *Escherichia coli* 12 mm, *Vibrio cholera* 9 mm. Berdasarkan hasil zona hambat bakteri, formulasi kapsul ekstrak teripang menggunakan konsentrasi 100 μ g, 250 μ g dan 500 μ g. Berdasarkan hasil evaluasi laju alir, sudut istirahat, keseragaman bobot, waktu hancur dan kadar air pada penyimpanan selama 5 minggu formula A, B dan C menunjukkan ketiga formula memenuhi persyaratan sediaan kapsul.

Kata Kunci: Teripang Keling (*Holothuria atra*), Antibakteri, Kapsul.

ABSTRACT

*A living organism include marine lifes produce a variety of natural products consisting of upper primary metabolites and secondary metabolites. Some bioactive compounds in marine lifes have been scientifically proven have antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial and antiviral activities. One of marine lifes that is still evaluated as a drug ingredient is sea cucumber. Sea cucumber has ability to produce secondary metabolites and it can be used as an active substance in the field of medicine that has not been extensively studied, especially in Indonesia. The purposes of this study were to obtain the minimum inhibitory concentration of sea cucumber extract (*Holothuria atra*) and make sea cucumber extract in capsule formulation with various concentrations. The results showed that the thick extract of sea cucumber with 100 μ g concentration inhibiting the growth of gram-positive bacteria, *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus* by successively are 12 mm and 11 mm while Gram-negative bacteria *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* were 12 mm and 9 mm. Based on the results of bacterial inhibition zone, sea cucumber extract capsule formulation use a concentration of 100 μ g, 250 μ g and 500 μ g. Based on the evaluation of flow rate, angle of rest, weight uniformity, disintegration time, and*

moisture content on saving for 5 weeks it can be concluded that all of formulas have requirements ascapsules.

Keywords: *Cucumber Rivet (Holothuria atra), antibacterials, Capsule*

PENDAHULUAN

Organisme hidup tidak terkecuali biota laut menghasilkan berbagai produk alami yang terdiri dari atas metabolit primer dan metabolit sekunder. Metabolit primer merupakan substansi yang dihasilkan dari proses metabolisme dasar untuk perkembangan organisme yang bersangkutan dan tersebar luas secara alamiah pada setiap organisme. Sedangkan metabolit sekunder diturunkan secara biosintetik dari metabolit primer dan umumnya berfungsi untuk pertahanan organisme terhadap lingkungannya, terhadap kerusakan, menghadapi serangan dan sebagainya. Metabolit sekunder ini memiliki struktur kimia dan fisika yang beraneka ragam dan berbeda-beda dalam tiap jenis organisme atau biota. Melihat keanekaragaman biota laut maka metabolit sekunder yang dapat dihasilkan akan beranekaragam pula dan memiliki sifat kimia dan fisika yang khas (Rahmaniar, 1998).

Beberapa kandungan bioaktif pada biota laut telah terbukti secara ilmiah memiliki aktifitas antibakteri, antikoagulan, antifungi, antiinflamasi, antimalaria dan antivirus (Mayer, 2011). Salah satu biota laut yang masih terus diteliti sebagai bahan obat adalah teripang. Dobretsov *et al.* (2009) menyebutkan bahwa teripang memiliki kandungan metabolit sekunder baik senyawa polar maupun non polar yang berpotensi digunakan sebagai obat.

Penelitian tentang bahan alami yang dihasilkan oleh teripang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Kaswandi *et al.* (2000), Lian *et al.* (2000) dan Kustiariyah *et al.* (2006) melaporkan bahan aktif yang dihasilkan oleh *Holothuria sp.* Adalah sebagai antibakteri dan antikapang.

Berbagai organisme laut diantaranya adalah mikroorganisme, *blue greenalgae*, *green algae*, *brown algae*, *red algae*, *sponges*, *coelenterates*, *bryozoans*, moluska dan teripang (echinodermata) merupakan sumber bahan aktif yang sangat potensial. Biota laut tersebut dapat menghasilkan berbagai bahan alami yang bermanfaat, antara lain untuk industri farmasi (seperti antitumor, antikanker, antibiotik, anti-inflamasi), bidang pertanian (fungisida, pestisida, growth stimulator), industri kosmetik dan makanan (seperti zat pewarna alami dan biopolisakarida). Disamping itu juga dapat dihasilkan protein serta bahan diet sebagai sumber makanan sehat, seperti asam lemak tidak jenuh omega-3, vitamin, asam amino, dan berbagai jenis gula rendah kalori (Dahuri, 2003).

Salah satu alternatif yang dapat dilakukan untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan menggunakan teripang (*Holothuria*) yang mengandung kandungan bioaktif

sebagai bahan antibakteri (Lawrence *et al.*, 2009). Teripang mengandung bahan aktif antibakteri, antifungi, antitumor dan antikoagulan (Farrouket *et al.*, 2007). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa selain penyembuh luka, ekstrak teripang mengandung senyawa antikoagulan dan antithrombosis (Zanchan *et al.*, 2004).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Roihanah S., dkk pada tahun 2011 yang berjudul Aktivitas Antibakteri Ekstrak Teripang *Holothuria sp.* Terhadap Bakteri *Vibrio harveyi* Secara *In vitro*. Hasil uji cakram menunjukkan rata-rata zona hambat sebesar 13.188 mm sedangkan hasil uji MIC dan MBC menunjukkan bahwa pada dosis 0,50 mg.ml⁻¹ mampu menghambat pertumbuhan bakteri (Bakteriostatik) dan dosis 0,55 mg.ml⁻¹ telah dapat membunuh bakteri (Bakterisidal). Penelitian yang telah dilakukan oleh Rasyid pada tahun 2013 Teripang juga memiliki daya toksisitas nilai LC 50 (ppm) sebesar 1765,19. Nilai LC 50 ekstrak lebih dari 1000 menjadi peluang untuk dikembangkan sebagai bahan makanan kesehatan alami dari laut.

Mikroorganisme patogen dapat menyebabkan infeksi pada manusia, hewan serta tanaman. Mikroorganisme dapat menimbulkan penyakit mulai dari infeksi ringan sampai pada kematian. salah satu mikroorganisme penyebab penyakit tersebut adalah parasit, jamur, bakteri dan virus (Roihanah, 2011).

Penanggulangan penyakit dapat dilakukan dengan cara pencegahan dan pengobatan. Pengobatan yang bisa dilakukan adalah memberikan bahan kimia atau sejenisnya, tetapi penggunaan bahan kimia ini mempunyai dampak lingkungan yang kurang baik. Penggunaan antibiotik dalam perkembangannya sebagai antibakteri (Serrano, 2005). Untuk mendapatkan antibakteri alami, perlu dilakukan penelitian. Antibakteri alami adalah suatu senyawa yang dihasilkan oleh bahan alam, yang dapat menekan pertumbuhan dan perkembangan bakteri. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui konsentrasi formulasi kapsul ekstrak kental teripang keling (*Holothuria atra*) sebagai antibakteri.

Permasalahan ekstrak atau bahan alam adalah cenderung memiliki rasa yang tidak enak dan bau yang khas. Oleh karena itu, untuk menutupi kekurangan bahan alam tersebut sediaan dibuat dalam bentuk kapsul. Isi kapsul dapat berupa serbuk atau granul (Depkes RI, 1995). Berdasarkan uraian sebelumnya peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai formulasi kapsul ekstrak kental teripang keling dan uji aktivitas antibakteri dengan perbandingan konsentrasi.

BAHAN DAN METODE

Alat. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *autoklaf*, blender (Waring Commercial), hot plate, inkubator (Mettler), *shaker*, jangka sorong (Kern Germany), kawat ose, *Laminar Air Flow* (ESCO), magnetic stirrer, mikropipet (Lambda plus), neraca analitik (Denver Instrument S1-324), oven (Heraeus), *rotary evaporator* (IKA

RV 10 basic), mortir dan stemper, kaca arloji, cawan porselen, alat uji waktu hancur, desikator, botol coklat, perkamen, spatel dan alat-alat gelas.

Bahan. Bahan baku yang digunakan dalam penelitian ini adalah teripang keling (*H. atra*) yang diperoleh langsung dari hasil tangkapan nelayan di perairan Mataram, dan di bawa ke laboratorium dalam kondisi segar. Cangkang kapsul no 2, Aerosil, Talkum, Magnesium stearat, Avicel 102, serbuk kunyit, Etanol 96%, Ampicilin, media agar MHA, biakan bakteri *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dan *Vibrio cholerae*.

Pembuatan Ekstrak Etanol Teripang Keling

Pembuatan ekstrak kental etanol teripang keling menggunakan metode maserasi, simplisia teripang kering sebanyak 170 gram diekstraksi secara maserasi tunggal menggunakan etanol 96%. Maserasi dilakukan dengan pengocokan selama 6 jam kemudian didiamkan selama 3 kali 24 jam dengan sesekali diaduk. Ekstrak hasil maserasi di pekatkan dengan *rotary evaporator* ekstrak dikentalkan didalam oven suhu 50°C sampai diperoleh ekstrak kental.

Penanaman Bakteri Pada Media

Celupkan kapas lidi steril kedalam suspensi bakteri yang sudah distandarisasi, tunggu beberapa saat agar cairan dapat meresap kedalam kapas, terlebih dahulu lepas lidi kapas dengan cara menekannya pada dinding tabung bagian dalam sambil diputar, kemudian kapas lidi dapat diangkat.

Usap atau diratakan pada permukaan media sampai seluruh permukaan tertutup rapat dengan goresan tersebut, pada umumnya dilakukan 3x penggosoran permukaan, kapas lidi dibolak-balik, dari goresan I goresan II media diputar 90°C, sedangkan dari goresan II goresan III 45°C. Biarkan media didalam *Laminar Air Flow* 5-15 menit agar suspensi bakteri meresap kedalam media.

Formulasi dan Pembuatan Sediaan

Formulasi kapsul ekstrak teripang dibuat dalam 3 formula, yaitu formula A, B, dan C dengan variasi konsentrasi ekstrak 100µg, 250µg dan 500µg untuk melihat pengaruhnya pada evaluasi kapsul sedangkan bahan tambahan yang di gunakan tetap.

Tabel 1. Formula

Komponen	Formula (mg)			guna an
	A	B	C	
Ekstrak teripang	100 μ g	250 μ g	500 μ g	Zat Aktif
Aerosil Talk	12mg	12 mg	12 mg	Adsorben
Mg stearat	7,5mg	7,5mg	7,5mg	Lubrikan
Serbuk kunyit	1,5mg	1,5mg	1,5mg	Pelicin
Avicell 102	7,5mg	7,5mg	7,5mg	Odoris
	Ad 150	Ad 150	Ad 150	Pengisi
Bobot Kapsul	150m	150	150	

Evaluasi sediaan kapsul

a. Uji keseragaman bobot (Depkes RI,1995)

Timbang saksama 10 kapsul, satu per satu, beri identitas tiap kapsul, keluarkan isi tiap kapsul dengan cara yang sesuai. Timbang saksama tiap cangkang kapsul kosong dan hitung bobot netto dari isi tiap kapsul dengan cara mengurangkan bobot cangkang kapsul dari masing-masing bobot kapsul. Dari hasil penetapan kadar, seperti tertera pada masing-masing monografi, hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul, dengan anggapan bahwa zat aktif terdistribusi secara homogen.

Untuk kriterianya kecuali dinyatakan lain dalam masing- masing monografi, persyaratan keseragaman bobot dipenuhi jika tidak kurang dari 9 dari 10 satuan sediaan seperti di tetapkan dari cara keseragaman bobot terletak dalam rentang 85.0% hingga 115% dari yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan terletak di luar rentang 75,0% hingga 125,0% yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif dari 10 satuan sediaan kurang dari atau sama dengan 6,0%.

b. Uji waktu hancur (Depkes RI, 1995)

Sejumlah 6 kapsul, dimasukkan pada masing-masing tabung pada keranjang, yang dibawahnya terdapat kasa baja berukuran 10 mesh. Digunakan media air bersuhu $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Dilakukan pengamatan terhadap kapsul, semua kapsul harus hancur, kecuali bagian dari cangkang kapsul. Bila 1 atau 2 kapsul tidak hancur

sempurna, pengujian diulangi dengan 12 kapsul lainnya, tidak kurang dari 16 dari 18 kapsul yang diuji hancur sempurna. Dicatat waktu yang di perlukan kapsul untuk hancursempurna.

c. Uji higroskopisitas (Augsburger, 2000)

Merupakan cara menguji kemampuan bahan obat untuk menyerap uap dari udara setelah di biarkan dalam kondisi tertentu selama beberapa waktu yang diamati. Sejumlah 3 kapsul ditempatkan pada botol coklat di simpan dalam desikator. Masing-masing perlakuan diamati setiap hari selama tujuh hari dan setiap minggu selama sebulan. Pengamatan dilakukan terhadap perubahan bobot kapsul, bentuk kapsul, dan isi kapsul.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak Etanol Teripang *H. Atra*

Proses ekstraksi pada penelitian ini menggunakan metode maserasi tunggal dengan pelarut etanol 96%, yaitu dengan merendam sampel pada pelarut dengan pengadukan, maserasi digunakan karena untuk menghindari rusaknya komponen senyawa akibat panas. Pelarut etanol digunakan karena etanol merupakan pelarut polar yang universal karena mampu melarutkan banyak zat aktif seperti alkaloid basa, minyak atsiri, glikosida, kumarin, antrakinin, flavanoid, steroid dan klorofil. Hasil maserat yang didapat berwarna orange kemerahan, maserat kemudian dipekatkan menggunakan alat *rotary evaporator* di dapatkan ekstrak kental berwarna orange. Hasil maserasi dari 1500 gram teripang segar diperoleh ekstrak kering 170 gram. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nursyd *et al* (2015) ekstrak etanol teripang *H. Atra* positif mengandung golongan senyawa triterpenoid, flavonoid, alkaloid dan saponin.

Aktivitas Kemampuan Hambat Minimum (KHM)

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi agar dengan bakteri uji Gram positif *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* dan Gram negatif *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* terhadap Ampicillin sebagai antibiotik pembanding. Uji konsentrasi hambat minimum menggunakan larutan induk ekstrak dengan konsentrasi 250µg. Hasil uji konsentrasi hambat minimum aktivitas antibakteri teripang keling menunjukkan bahwa ekstrak etanol teripang memiliki aktivitas antibakteri pada konsentrasi 62,5µg-125µ g. Dari penelitian yang dilakukan, teripang keling mampu menghambat bakteri pada konsentrasi 100µg. Adanya aktivitas antibakteri ditandai dengan terbentuknya zona bening disekitar *peper disk* yang ditetesi zat yang akan diuji. Hasil uji aktivitas antibakteri *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera* dapat dilihat pada tabel dibawah.

Tabel 2. Hasil Uji Aktivitas Ekstrak

Bakteri	Diameter Zona Hambat (mm)	
	Diameter	Kontrol (Ampicillin)
<i>Bacillus subtilis</i>	11	40
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	14
<i>Escherichia coli</i>	12	21
<i>Vibrio cholerae</i>	9	38

Evaluasi Sediaan Kapsul

a. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk memastikan bahwa bobot yang terdapat dalam suatu formula memiliki jumlah yang sama dan zat aktif yang sama dengan anggapan serbuk formula tercampur secara homogen. Faktor yang mempengaruhi keseragaman bobot sediaan adalah waktu alir masa serbuk. Pengujian massa serbuk, ketiga formula memenuhi kriteria sifat alir yang baik sehingga akan berpengaruh pada keseragaman bobot kapsul.

Berdasarkan persyaratan Farmakope edisi IV bahwa kapsul dengan bobot rata-rata lebih dari 120 mg tidak boleh memiliki perbedaan dalam persen bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata isi kapsul lebih dari 85%-115% berdasarkan uji keseragaman bobot dari ketiga formula tidak ada yang menyimpang lebih dari persyaratan.

b. Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur penting dilakukan untuk mengetahui waktu hancur sediaan tablet atau kapsul. Untuk memberikan efek terapi, tablet harus hancur terlebih dahulu, menjadi partikel yang lebih kecil, begitu juga untuk kapsul agar isi kapsul dapat dengan mudah terabsorpsi di dalam saluran cerna. Uji waktu hancur untuk ketiga formula kapsul menunjukkan waktu hancur rata-rata ± 4 menit. Dari hasil uji waktu hancur ketiga formula memenuhi syarat uji waktu hancur kapsul Farmakope Indonesia edisi IV yaitu waktu hancur dibawah 15 menit.

c. Uji Higroskopis

Pada umumnya ekstrak bersifat higroskopis karena terdapat kandungan karbohidrat. Perlu dilakukan uji untuk mengetahui higroskopis serbuk ekstrak teripang didalam kapsul. Pengujian dilakukan dengan cara mengamati perubahan bobot, warna dari isi sediaan kapsul. Perubahan bobot kapsul dan warna isi kapsul setiap waktunya dapat menggambarkan perubahan kadar air yang terdapat dalam sediaan. Pengujian

dilakukan pada ketiga formula A, B dan C diamati bobotnya setiap hari selama satu minggu dan setiap minggu selama satu bulan.

Tabel 3. Hasil Perhitungan Bobot

Formula	Bobot hari ke- (mg)						
	1	2	3	4	5	6	7
A	0,189	0,189	0,189	0,189	0,189	0,189	0,189
B	0,190	0,190	0,190	0,190	0,190	0,190	0,190
C	0,186	0,186	0,186	0,186	0,186	0,186	0,186

Berdasarkan hasil pengamatan setiap harinya selama satu minggu dari ketiga formula A, B dan C tidak menunjukkan perubahan. pengamatan warna isi sediaan kapsul tetap menunjukkan warna putih kehijauan. Hal ini menunjukkan selama satu minggu ketiga formula stabil dan belum terjadi perubahan bobot dan warna. Pengamatan dilanjutkan setiap minggunya selama satu bulan diamati perubahan bobot setiap minggunya.

Berdasarkan hasil uji higroskopis selama 5 minggu menunjukkan sediaan kapsul ekstrak kental teripang keling untuk formula A, B, dan C menunjukkan hasil yang relatif stabil. Ekstrak adalah bahan yang bersifat higroskopis sehingga mudah menyerap air. Dalam hal ini sediaan tetap stabil dikarenakan penggunaan avicel 102 sebagai pembuat serbuk ekstrak. Avicel ini juga memiliki sifat sebagai adsorben. Avicel 102 memiliki ukuran partikel lebih kecil sehingga memiliki luas permukaan yang lebih besar. Semakin besarnya luas permukaan memungkinkan penyerapan kelembapan yang lebih besar, sehingga dapat mempertahankan kestabilan sediaan. Selain itu, penambahan aerosil sebagai adsorben untuk melindungi bahan berkhasiat dari pengaruh kelembapan, membantu meningkatkan homogenitas campuran, dan menghindari lembab akibat reaksi antar bahan.

KESIMPULAN

Ekstrak kental etanol teripang keling dengan konsentrasi 100 μ g dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*. Berdasarkan hasil zona hambat bakteri, formulasi dosis ekstrak teripang yang digunakan adalah sebagai berikut 100 μ g, 250 μ g dan 500 μ g. Berdasarkan hasil evaluasi laju alir, sudut istirahat, keseragaman bobot waktu hancur dan kadar air pada penyimpanannya selama 5 minggu formula A, B dan C menunjukkan ketiga formula memenuhi persyaratan sediaan kapsul.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad Widodo. 2015. *Budidaya Teripang Khasiat dan Cara Olah Untuk Pengobatan*. Yogyakarta. Pustaka Baru Press.

- Ahmad Rasyid. 2013. *Laporan Akhir Kegiatan Penelitian Kajian awal Formulasi Produk Makanan Kesehatan dari Teripang*. Pusat Penelitian Oseanografi. LIPI .Jakarta.
- Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Terjemahan Farida Ibrahim. UI- Press. Jakarta.
- Ansel, H. C. 2010. *Bentuk Sediaan Farmasi dan Sistem Penghantaran Obat*. Edisi 9. Terjemahan Lucia Hendriati dan Kuncoro Foe. Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Bintang, M. 1993. Studi Antimikroba dari *Streptococcus lactis* BCC 2259. Disertasi. Institut Teknologi Bandung.
- Betina, V. 1983. *The Chemistry and biology Of Antibiotics*. Elsevier Scientific Publishing Company. New York.
- Breed, Robert *et al.* 1948. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriologi*. Edisi ke-6. The Williams and Williams, Baltimore.
- Davis & Stout. (1971). *Disc Plate Method Of Microbiological Antibiotic Essay*. Journal Of Microbiology. Vol 22 No 4.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia, Edisi III*, 33. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 1980. *Materi Medika Indonesia, jilid I-IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Dobretsov S, Al-Mammari M, Soussi B, 2009. Bioactive compounds form omani sea cucumber. Sultan Qaboos University. *Journal Agricultural and Marine Scierces*.
- Dahuri R. 2003. *Paradigma Baru Pembangunan Indonesia Berbasis Kelautan*. Orasi Ilmiah. Bogor : Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, IPB.
- Fakultas Kedokteran UI. 2007. *Farmakologi dan Terapi edisi V*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Farrouk Abd Hamid Ghaus and B.H. Ridzwan. 2007. *New species isolated from Malaysian Sea Cucumber with optimized secreted antibacterial activity*, American J. of Biochem. and Biotech., 3(2):60-65.
- Irianto, Koes. 2007. *Mikrobiologi Menguak Dunia Mikroorganismen*. Bandung: CV. Yrama Widya.
- Jawetz, Melnick, Adelberg. 2014. *Mikrobiologi Kedokteran edisi 25*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Kaswandi MA, Lian HH, Nurzakiah S, Ridzwan BH, Ujang S, Samsudin MW, Jasnizat S, Ali AM. 2000. Crystal saponin from three sea cucumber genus and their potential as antibacterial agents. *9th Scientific Conference Electron Microscopic Society*, 12-14 Nov 2000, Kota Bharu, Kelantan. 273-276.
- Kimball, J., Soetarmi S., Sugiri N. (1983). *Biologi* Jilid 3, edisi ke 5. Erlangga: Jakarta.
- Kustiariyah. 2006. *Isolasi, karakterisasi dan uji aktivitas biologis senyawa steroid dari teripang sebagai apodisiaka alami* [tesis]. Bogor: Sekolah Pascasarjana, IPB.
- Kordi MG. 2010. *A to Z Budidaya Biota Akuatik untuk Pangan, Kosmetik, dan Obat-obatan*. Yogyakarta : Lily Publisher
- Lacman, L., A. H. Lieberman, dan J. L. Kaning. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Terjemahan Siti Suyatmi. UI-Press, Jakarta.
- Lawrence A. J., R. Afifi, M. Ahmed, Khalifa and T. Paget. 2009. *Bioactivity as an options value of Sea Cucumbers in the Egiptian Red Sea*. *Conserv. Biol.*, 24 (1): 217-225.
- Lian HH, et al. 2000. *Antifungal activities of lipid extract from sea cucumber *Holothuria tubolosa* against *Saccharomyces cerevisiae**. *7th Asia Pacific Electron Microscopy Conf*, 26-30 June. Singapore p. 316.
- Nursid, M., dkk. 2015. *Penelitian Teknik Produksi Sediaan Herbal Terstandar dari Teripang *Holothuria atra**. Laporan Teknis. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pengolahan Produk dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan
- Martin, A. R. 1982. *Kimia Farmasi dan Medisinal Organik Bagian I*. Terjemahan. Universitas Indonesia Press. Jakarta.
- Martoyo SM, Nugroho, Winarto T. 2000. *Budidaya Teripang*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Mayer, A.M.S., et al. 2011. *Marine pharmacology in 2007–8: Marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous system, and other miscellaneous mechanisms of action*. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* 153. 191-222.
- Pelczar, M. J. dan Chan E.C.S. 2005. *Dasar-dasar Mikrobiologi 2*. Jakarta. UI-Press.
- Pranoto EN, Ma'ruf WF, Pringgenies D. 2012. *Kajian aktivitas bioaktif teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap jamur *Candida albicans**. *Jurnal Pengolahan dan Bioteknologi Hasil Perikanan* 1 (1) :1-8
- Rahmaniar.S, 1998. *Produk Alami Laut Indonesia (Rangkuman Penelitian)* *Majalah Oseana Vol. XVI. No I. LON LIPI*. Jakarta.
- Roihanah S., Sukoso, Andayani S. 2011. *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Teripang*

Holothuria sp. Terhadap Bakteri Vibrio Harveyi Secara in vitro. Fakultas Ilmu Perikanan dan Kelautan, Universitas Brawijaya, Malang.

Schunack, W., W. Mayer dan Mhaake.1990. *Senyawa Obat Edisi ke-2.* Terjemahan J.R. wattimena dan S. S oebito. Yogyakarta.Gajah Mada University Press.

Serrano, P. H. 2005. Responsible use of antibiotics in aquaculture.Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.

Thomas FL, lida T, Swings J. 2004. *Biodiversiyt of vibrios.* Microbiol Mol Biop Rev 68:403-31.

Vanduin .1954 .*Ilmu Resep dalam Praktek dan Teori.*Jakarta : Soeroengan.

Voigt, R., 1995, *BukuPelajaran Teknologi Farmasi,* Yogyakarta.Gadjah Mada University Press.

Voigt,R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi 5.*Yogyakarta: Gadjah Mada Universiti Press.

Zancan, P. and P.A. Mourao, 2004. *Venous and arterial thrombosisin rat models: dissociation of the antithrombotic effects of glycosaminoglycans.* Blood Coagul. Fibrinolysis, 15:45-54.