

NASKAH PUBLIKASI

**EFEKTIVITAS EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris Mill*) TERHADAP
PERTUMBUHAN BAKTERI *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***

Diajukan Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi



**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SEMARANG**

2020

HALAMAN PERSETUJUAN

Artikel dengan judul “**EFEKTIVITAS EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris Mill*) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***” telah diujikan pada tanggal 14 Agustus 2020 dan dinyatakan memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi.

Semarang, 14 Agustus 2020



Dosen Pembimbing I

drg. Nur Khamilatusy Sholehah, M.M.
CP.1026.056

Dosen Pembimbing II

drg. Hayyu Failasufa, M.K.M
NIK. K. 1026.271

HALAMAN PENGESAHAN

Artikel dengan judul **“EFEKTIVITAS EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris* Mill) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*”** telah diujikan pada tanggal 14 Agustus 2020 dan dinyatakan memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi.

Semarang, 14 Agustus 2020

Penguji : drg. Puspito Ratih Hardhani, MDSc., Sp. Perio.

NIDK. 8817670018

Pembimbing I : drg. Nur Khamilatusy Sholehah, M.M.

CP. 1026.056

Pembimbing II : drg. Hayyu Failasufa, M.K.M.

NIK. K. 1026.271

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Muhammadiyah Semarang

Dr. drg. Risyandi Anwar, MS., Sp. KGA

NIK: 28.6.1026.353



SURAT PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini saya :

Nama : Charaka Sanghajanna
NIM : J2A015028
Fakultas : Fakultas Kedokteran Gigi
Jenis Penelitian : Skripsi
Judul Skripsi : EFEKTIVITAS EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris Mill*) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
Email : sanghajanna@gmail.com

Dengan ini menyatakan bahwa saya menyetujui untuk :

1. Memberikan hak bebas royalti kepada perpustakaan Unimus atas penulisan karya ilmiah saya, demi pengembangan ilmu pengetahuan.
2. Memberikan hak menyimpan, mengalih mediakan/mengalih formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, serta menampilkan dalam bentuk softcopy untuk kepentingan akademis kepada perpustakaan Unimus, tanpa perlu memintaijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis.
3. Bersedia dan menjamin untuk menanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak perpustakaan Unimus, dari semua bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran atas hak cipta dalam karya ilmiah ini.

Semarang, 14 Agustus 2020



Charaka Sanghajanna

EFEKTIVITAS EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris Mill*) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Charaka Sanghajanna, Nur Khamilatusy Sholekhah, dan Hayyu Failasufa

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Semarang

Email: sanghajanna@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Secara umum penyakit periodontal dibedakan menjadi 2 yaitu gingivitis dan periodontitis. Ada dua jenis periodontitis yaitu periodontitis kronis dan periodontitis agresif. Bakteri patogen pada periodontitis agresif agak berbeda dengan kronis, bakteri tersebut adalah *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Penyakit periodontitis agresif ini dapat diobati dengan penggunaan obat herbal yang dapat menggantikan obat-obat sintesis, salah satunya yaitu apel manalagi. **Tujuan:** untuk mengetahui manfaat dari ekstrak apel manalagi dan kandungan dari ekstrak yang berguna dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Metode:** penelitian ini merupakan eksperimental laboratorium in vitro dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*, pengujian daya hambat menggunakan metode discs difusion. efek dari zona hambat dilihat dari daerah bening disekitar zona sumuran. Sampel penelitian ada 5 kelompok yaitu kontrol positif dan ekstrak apel manalagi dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%. **Hasil:** Hasil pengukuran menunjukkan bahwa adanya zona hambat pada tiap konsentrasi ekstrak apel manalagi, dimana konsentrasi 100% merupakan konsentrasi yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Kesimpulan:** ekstrak apel manalagi efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dimana konsentrasi minimum yang dapat menghambat bakteri adalah konsentrasi 25%.

Kata kunci: Periodontitis agresif, *Aggregatibacter actinomicetemcomytans*, ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris Mill*), aktivitas antibakteri, uji daya hambat.

Effectiveness of Extract Apple Manalagi (*Malus sylvestris* Mill) on the Growth of Bacteria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Charaka Sanghajanna, Nur Khamilatusy Sholekhah, dan Hayyu Failasufa

faculty of dentistry, university of muhammadiyah semarang

Email: sanghajanna@gmail.com

Abstrack

Background: In general, periodontal disease is divided into 2, namely gingivitis and periodontitis. There are two types of periodontitis namely chronic periodontitis and aggressive periodontitis. Pathogenic bacteria in aggressive periodontitis are somewhat different from chronic, the bacteria are *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. This aggressive periodontitis disease can be treated with the use of herbal medicines that can replace synthetic drugs, one of which is manalagi apple. **Purpose:** to determine the benefits of extract apple manalagi and the extract content which is useful in inhibiting the growth of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* bacteria. **Methods:** This study was an in vitro laboratory experimental study with a post-test only control group design, testing the inhibition using the diffusion method. the effect of the inhibition zone is seen from the clear area around the well zone. The research sample consisted of 5 groups, namely positive control and extract apple manalagi with concentrations of 25%, 50%, 75%, and 100%. **Results:** The measurement results showed that there was an inhibition zone at each concentration of extract apple manalagi, where the 100% concentration was the most effective concentration in inhibiting the growth of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* bacteria. **Conclusion:** Extract apple manalagi is effective in inhibiting the growth of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* bacteria where the minimum concentration that can inhibit bacteria is 25%.

Keywords: Aggressive periodontitis, *Aggregatibacter actinomicetemcomytans*, extract apple manalagi (*Malus sylvestris* Mill), antibacterial activity, inhibition test.

Pendahuluan

Penyakit periodontal merupakan penyakit yang paling umum terjadi pada manusia, dimana prevalensi kejadian penyakit ini bervariasi di tiap negara. Menurut hasil riset kesehatan dasar pada tahun 2018 disebutkan bahwa prevalensi masalah gigi dan mulut penduduk Indonesia sebesar 57,6%. Hasil ini menunjukkan peningkatan prevalensi masalah gigi dan mulut (Riskesdas, 2018). Menurut survei kesehatan rumah tangga pada tahun 2010 prevalensi penyakit periodontal menduduki peringkat urutan kedua dengan jumlah 42,8% dari total penduduk Indonesia.

Penyakit periodontal adalah penyakit gigi dan mulut yang banyak dijumpai pada masyarakat, penyakit ini merupakan penyakit yang melibatkan jaringan pendukung gigi, yaitu gingiva, tulang alveolar, ligamen periodontal, dan sementum (Lumentut, dkk., 2013). Secara umum penyakit periodontal dibedakan menjadi 2 yaitu gingivitis dan periodontitis. Periodontitis adalah penyakit inflamasi jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan pembentukan poket, resesi ataupun keduanya. Ada dua jenis periodontitis yaitu periodontitis kronis dan periodontitis agresif. Periodontitis agresif adalah penyakit multifaktoral dengan karakteristik kehilangan kehilangan perlekatan dan kerusakan tulang yang cepat, yang biasa terjadi pada usia pubertas dan dewasa muda (Carranza, 2012).

Periodontitis sering didominasi oleh bakteri jenis gram negatif anaerob, dimana pada periodontitis kronis yang

paling dominan adalah bakteri *Porphyromonas gingivalis*, dan bakteri lain seperti *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* dan banyak lagi. Bakteri patogen pada periodontitis agresif agak berbeda dengan kronis, bakteri tersebut dikenal dengan nama *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Bakteri ini termasuk dalam bakteri famili *Pasteurellaceae*, termasuk bakteri *coccobacilli* anaerob fakultatif gram negatif. Bakteri ini mempunyai faktor virulensi yang dapat merusak jaringan periodontal dan menghambat proses perbaikan jaringan, faktor virulensi bakteri antara lain leukotoksin, CDT (*Cytolethal Distending Toxin*), lipopolisakarida, dan kolagenase yang menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih progresif. Bakteri ini mempunyai sejumlah faktor virulensi yang membantu progresifitas penyakit periodontal agresif yaitu dengan memodulasi jaringan, menginduksi kerusakan jaringan dan menghambat perbaikan jaringan (Ragavendran, dkk., 2015).

Berbagai jenis perawatan periodonsium dapat dilakukan seperti kontrol plak secara mekanis dan kimiawi, dimana mekanik dengan cara scaling, pembersihan akar gigi dan kimiawi dengan cara pemberian obat kumur antiseptik untuk menghambat pertumbuhan dan membunuh bakteri dan tindakan pembedahan. Pemakaian antibiotik dalam kurun waktu yang lama akan menyebabkan berbagai efek samping seperti reaksi hipersensitivitas, reaksi toksik dan resisten pada bakteri (Kumala S, 2010), sehingga penggunaan obat dalam bentuk herbal sangat disarankan

Bahan antibakteri alami yang dapat mudah digunakan adalah buah apel. Buah apel merupakan buah yang familiar dan banyak bermanfaat bagi tubuh. Apel dapat digunakan sebagai obat batuk, obat pencernaan, membersihkan tubuh dari racun, dan mengobati inflamasi. Memakan apel tiap harinya dapat membersihkan gigi dan mencegah terjadinya gusi berdarah, selain itu apel juga dapat digunakan sebagai penghambat pertumbuhan bakteri, apel juga mengandung kuersetin zat yang dibutuhkan untuk meningkatkan antioksidan yang berfungsi untuk mencegah penyakit (Wasim, 2010). apel memiliki kandungan berbagai senyawa seperti tanin, flavonoid, dan vitamin C. Tanin dapat digunakan untuk aplikasi lokal luka pada kerongkongan dan rongga mulut, dan tanin juga dapat berfungsi menghambat bakteri dengan aksi fisiologi yang dimiliki. Flavonoid juga berfungsi sebagai antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang dapat mengganggu integritas dari membran sel bakteri. Sifat umum dari senyawa fenol adalah mampu menambah permeabilitas sel dan mengendapkan protein. Senyawa flavonoid dapat menghambat mikroorganisme karena kemampuan senyawa ini dalam membentuk senyawa kompleks dengan protein dan bersifat antivirus (Monalisa, dkk., 2011).

Apel manalagi telah banyak diuji dan diteliti untuk daya hambat pada pertumbuhan bakteri seperti *S.mutan*, *Salmonella thyposa* dan *P.gingivalis*, dimana didapat data bahwa ekstra apel manalagi dengan konsentrasi 25% dapat menghambat pertumbuhan dari *S.mutans*

dan *S.thyposa*, sedangkan ekstra apel manalagi dapat menghambat pertumbuhan bakteri *P.gingivalis* pada konsentrasi 50% (Anugrah, dkk., 2016). Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian mengenai daya hambat ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris Mill*) dengan konsentrasi 25%, 50%, 75% dan 100%. pada pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorium *in vitro* menggunakan rancangan penelitian *post-test only control groups design*. Penelitian ini dilakukan di laboratorium STIFAR semarang. Sampel penelitian ini berjumlah 25 dan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol positif (klorheksidine 0,2%) dan kelompok ekstrak apel manalagi dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%. Data yang didapat kemudian dilakukan pengujian normalitas dan homogenitas dan dilanjutkan uji *One way-ANOVA* dan uji *post-hoc*.

Pembuatan Ekstrak apel manalagi

Daging apel manalagi dipotong tipis-tipis dan dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C selama 24 jam kemudian dihaluskan menggunakan blender, sehingga diperoleh serbuk dari daging buah apel manalagi. Selanjutnya 300 gr serbuk tersebut dimasukan kedalam botol dan ditambah 2000 ml etanol 70%, botol ditutup dan dikocok berulang-ulang diatas *shaker*, disimpan selama 2x24 jam kemudian disaring dengan kertas saring. Hasil filtratnya diuapkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu 45°C, sehingga didapatkan

ekstrak apel dengan konsentrasi 100%. Pembuatan konsentrasi 75% dengan cara mengambil 10% volume sediaan 100% lalu dicampur dengan 7,5 ml akuades steril, untuk sediaan 50% diambil 10% volume dari sediaan 100% lalu dicampur dengan 5 ml akuades steril, dan untuk sediaan 25% dengan cara mengambil 10% volume sediaan 100% lalu dicampur dengan 2,5 ml akuades steril.

Pembuatan suspensi *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Biakan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* diambil dan biakan murni ditanam pada media *Brain Heart Infusion* (BHI) kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Setelah diinkubasi, suspensi bakteri tersebut diencerkan dengan larutan fisiologis NaCl 0,9% di dalam tabung sampai didapatkan kekeruhan yang disesuaikan dengan standart kekeruhan *Mc Farland* 0,5 untuk mendapatkan konsentrasi larutan bakteri sebanyak 10⁸ cfu/mL. Cara untuk menentukan kekeruhannya adalah dengan menggunakan alat nephelometer. Kekeruhan dilihat dengan mengambil sedikit suspensi ke dalam tabung reaksi yang lebih kecil dan memasukkannya ke lubang pada nephelometer dan dilihat angka kekeruhannya. Jika kurang keruh, suspensi ditambahkan koloni, sedangkan jika lebih keruh ditambahkan NaCl 0,9% (Permatasari, 2018).

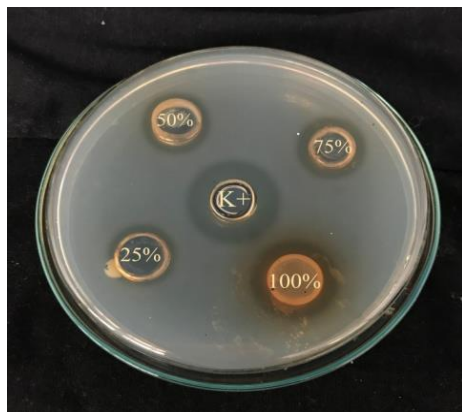
Uji daya hambat bakteri

Metode yang digunakan untuk menguji pertumbuhan bakteri pada penelitian ini adalah metode difusi. Biakan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sesuai standar kekeruhan *Brown III* diambil sebanyak 1 ose bakteri dan diinokulasikan dengan mikropipet steril, selanjutnya dituangkan pada setiap cawan petri yang sudah berisi MHA, kemudian diratakan. Pada penelitian ini satu cawan petri dibuat lubang berdiameter 6 mm menggunakan perforator dengan kedalaman 3 mm. Setiap sumuran diberi perlakuan 25% ekstrak apel manalagi, 50% ekstrak apel manalagi, 75% ekstrak apel manalagi, 100% ekstrak apel manalagi, dan khlorheksidin 0,2% sebagai kontrol positif. Setelah semua lubang sumuran terisi larutan uji, cawan petri diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37 °C.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian daya hambat ekstrak apel manalagi terhadap pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* berupa zona hambat dapat dilihat pada gambar 1. Rata-rata hasil pengukuran zona hambat dapat dilihat pada tabel 1.

Data yang diperoleh akan diuji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Untuk uji normalitas menggunakan uji saphiro-wilk dan uji normalitas menggunakan uji levene T-test.



Gambar 1. Zona hambat ekstrak apel manalagi terhadap pertumbuhan *Aggregatibacter actinomycetemcomytans*

Kelompok	pengulangan	Rata-rata	Uji normalitas
25%	5	0,5576	0,738
50%	5	0,6648	0,808
75%	5	0,754	0,926
100%	5	0,8744	0,225
Klorheksidin 0,2%	5	1,3906	0,961

Tabel 1. Rata-rata pengukuran dan uji normalitas dari zona hambat

	50%	75%	100%	Klorheksidin 0,2%
25%	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
50%	-	<0,001	<0,001	<0,001
75%	-	-	<0,001	<0,001
100%	-	-	-	<0,001

Tabel 2. Hasil uji post-hoc dari zona hambat ekstrak apel manalagi pada pertumbuhan *Aggregatibacter actinomycetemcomytans*

hasil uji *shapiro-wilk* yang berfungsi untuk mengetahui normal atau tidaknya data rata-rata lebar zona hambat dari ekstrak apel manalagi dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, dan khlorhexidine 0,2% terhadap pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomytans*. Data yang didapatkan dapat dikatakan berdistribusi normal karena nilai $p > 0,05$. Tabel diatas menunjukkan bahwa semua data menunjukkan signifikansi daya hambat $p > 0,05$, yang berarti data berdistribusi normal. Hasil uji *Levene Test* dan didapat hasil $p = 0,122$ untuk lebar zona hambat ekstrak apel manalagi terhadap

pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomytans*, sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai data tersebut memiliki varians data yang sama (Homogen) dikarenakan nilai $p > 0,05$. Data rata-rata lebar zona hambat ekstrak apel manalagi dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, dan klorheksidin 0,2% terhadap bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomytans* homogen dan berdistribusi normal sehingga dapat dilanjutkan dengan pengujian *One-way ANOVA*.

Hasil uji *One-way ANOVA* didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) maka ekstrak apel manalagi efektif terhadap

zona hambat bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, sehingga dapat dilanjutkan pengujian dengan uji *post hoc* Games howell. hasil uji *Post-hoc* Games howell dan didapat semua konsentrasi pada ekstrak apel manalagi memiliki perbedaan yang signifikan dikarenakan $p < 0,05$.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukan bahwa konsentrasi 25% ekstrak merupakan konsentrasi dengan rerata terkecil yaitu 0,5576 mm, sedangkan konsentrasi 100% ekstrak merupakan konsentrasi yang paling efektif dengan rerata terbesar 0,8744 mm. Hal ini sesuai dengan pernyataan dari Rahmawati, (2014) dimana semakin pekat konsentrasi suatu ekstrak, maka senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalamnya akan semakin banyak sehingga luas zona bening yang terbentuk akan semakin besar dan memberikan pengaruh terhadap antibakteri yang kuat.

Klorheksidin memiliki rerata hasil pengukuran zona hambat lebih besar dari pada ekstrak apel manalagi 100% yaitu dengan rerata 1,3906 mm, hal ini menunjukan bahwa klorheksidin 0,2% memiliki daya hambat bakteri lebih baik. Klorheksidin sendiri efektif untuk menghambat pertumbuhan maupun membunuh bakteri gram positif maupun negatif (Gupta, 2012). Molekul klorheksidin memiliki muatan positif (kation) dan bakteri memiliki banyak muatan negatif (anion) sehingga menyebabkan perlekatan yang kuat dari klorheksidin pada membran sel bakteri. Klorheksidin akan menyebabkan perubahan pada permeabilitas membran sel bakteri sehingga menyebabkan

keluarnya sitoplasma sel dan komponen sel dengan berat molekul rendah dari dalam sel sehingga menyebabkan bakteri mati (Ali, 2016).

Bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* merupakan bakteri gram negatif dimana bakteri ini mengandung tiga komponen yang ada pada lapisan luar yaitu lipoprotein, peptidoglikan, dan lipopolisakarida. Flavonoid dapat menembus membran luar dan ruang periplasmik lalu berinteraksi dengan protein pengikat pada membran sitoplasma untuk menghambat pembentukan peptidoglikan. Flavonoid akan menghambat metabolisme energi pada bakteri, sehingga menghambat respirasi oksigen yang akan menyebabkan bakteri kehilangan permeabilitas dinding sel (Nagappan, dkk., 2011). Setelah senyawa flavonoid merusak bakteri maka senyawa tanin akan dengan mudah masuk dalam sel bakteri, dimana tanin akan menghambat enzim dan DNA sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk (Nuria, dkk., 2009). Senyawa tanin juga mempunyai target pada polipeptida dinding sel sehingga pembentukan dinding sel bakteri tidak sempurna, hal ini menyebabkan sel bakteri menjadi lisis dikarenakan tekanan osmotik maupun fisik sehingga bakteri akan mati (Sari, dkk., 2011).

Penelitian ini menunjukan bahwa semakin naik konsentrasi ekstrak apel manalagi sebanding dengan diameter daya hambat yang terbentuk. Hasil ini sesuai dengan penelitian Putri dkk, (2017) bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak semakin besar pula diameter zona hambat yang terbentuk, karena semakin banyak jumlah zat

dalam ekstrak makin semakin tinggi kemampuan difusi dari zat aktif.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris Mill*) memiliki kandungan antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomytans*.
2. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris Mill*) maka semakin lebar diameter zona hambat yang terbentuk pada *Aggregatibacter actinomycetemcomytans*.

Daftar pustaka

- Aberg, C. H, 2013. *Exotoxins of Aggregatibacter actinomycetemcomytans and periodontal attachment loss in adolescent. Thesis. Sweden : Department of Odontology Umea University.*
- Ali Z. Sina S, Masoumeh F, 2016. *Efficacy of Different Concentration of Chlorhexidine Mouthwash on Plaque Accumulation and Periodontal Parameter, Journal of Periodontology and Implant Dentistry, Tabriz. University of Medical Sciences, vol.8. no. 1, p.8-11.*
- Andries, J.R., P.N. Gunawan, dan A. Supit. 2014. *Uji Efek Anti Bakteri Ekstrak Bunga Cengkeh Terhadap Bakteri Streptococcus mutans Secara In Vitro.* Manado, Universitas Sam Ratulangi, Skripsi.
- Andriani, I. 2012. *Efektifitas Antara Scalling Root Planning (Srp) Dengan dan tanpa Pemberian Ciprofloxacin Per Oral pada penderita Periodontitis. IDJ. 1(2): 81-89*
- Arief, Adhiksana. 2017. *Perbandingan Metode Konvensional Ekstraksi Pektin dari Kulit Buah Pisang dengan Metode Ultrasonik. Journal of research and technology, vol. 3, no. 02 Desember 2017.*
- Arkeman, H., dan David. 2006. *Efek vitamin C dan E terhadap sel goblet saluran nafas pada tikus akibat pajanan asap rokok. Universa Medicina, 25(2), 61-66.*
- Caranza, F.A., Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R., 2012, *Carranza's Clinical Periodontology, 11th ed, Saunders Elsevier, China.*
- Christianto, C. W . 2012. *Efek Antibakteri Ekstrak Biji Alpukat terhadap Pertumbuhan Streptococcus mutans. Oral Biology Dent J, 40-44.*
- Dali, S., Natsir, H., Usman, H., dan Ahmad, A. 2011. *Bioaktivitas Antibakteri Fraksi protein Alga Merah Gelidium amansii dari Perairan Cikoang Kabupaten Takalar, Sulawesi Selatan. Majalah Farmasi Dan Farmakologi. 15(1), 47-52.*
- Demir, Y. 2012. *Non-Pharmacological therapies in Pain Management. Turkey : Abant Izzet Baysal University.*
- Departemen Kesehatan. *Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2010 Bidang Biomedik, Jakarta: badan Litbangkes. Depkes RI. 2010.*
- Dewi A. Jus Apel Manalagi (*Malus sylvestris Mill*) menghambat Pertumbuhan *Streptococcus mutans*. 2017.

- Dina CA, Iancau M, Mota M, Dina RC, Vladu I. The Relationship between periodontal disease and diabetes melitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*, 2012; 19(2): 181-8.
- Effendy. 2007. *Perspektif Baru Kimia Koordinasi*. Malang. Bayumedia Publishing.
- Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S. 2011. Uji Antiinflamasi Ekstrak metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz dan Pav) pada Tikus Putih, Fakultas Farmasi Universitas Jember, *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 34-42.
- Gehrig, N., J. Shiffer, dan D.E. wiliam. 2011. *Fuondation of Periodontitis for the Dental Hygienist*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Gupta R, Chandavarkar V, Galgali SR, Misram M. *Chlorhexidine, A Medicine for All The Oral Disease*. *Global J. Med. and Public Health*. 2012; 1 (2): 43-48.
- Holmstrup P: *Histopatology of Periodontal Disease*. In: *Fundamentals of Periodontic*. Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago.2003; 44.
- Irianto, K. 2007. *Mikrobiologi (Menuak Dunia Mikroorganisme)* Jilid I. Bandung : Yrama Widya.
- Jannata RH, Gunadi A, dan Ermawati T. Daya Antibakteri Ekstrak apel manalagi pada Pertumbuhan *Streptococcus mutans*. *E-jurnal pustaka kesehatan* 2014; 2(1): 23-28
- Joshipura, V., U. Yadalam dan B. Brahmavar, 2015. Aggresive Periodontitis : A Review. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*.
- Kaplan JB, Perry MB, Furgan D, Wilson ME, Fine DH. *Structual and genetic analyses of O polysaccharide from aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype*. 2001
- Karlina, C.Y., Ibrahim, M., dan Trimulyono, G. 2013. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Krokot (*Portulacaoleraceae* L) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escheria coli*. *LenteraBio*, 1(2), 87-93
- Kumala S.Pasaneman DAM.dan Mardiasuti. Pola Resistensi Antibiotik Terhadap Isolat Bakteri Sputum penderita Tersangka Infeksi Saluran Nafas Bawah, *J Farmasi Indonesia*. 2010.
- Kemenkes RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar, RISKESDAS. Jakarta, Balitbang kemenkes RI.
- Kurniawan, B., dan Aryana, W. F. 2015. Binahong (Cassia Alata L) For Inhibiting The Growth of Bacteria *Escherichia Coli*. *J Majority*, 4(4), 100-104.
- Lumentut RAN, Gunawan PN, Mintjelungan CN. Status Periodontal dan Kebutuhan Perawatan pada Usia Lanjut. *J e-Gigi (eG)*. 2013 : 1(2): 79-83.
- Malangngi, L.P., Meiske, S.S., dan Jessy, J.E.P. 2012. Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.). *Jurnal MIPA UNSRAT*, 1(1), 5-10.
- Monalisa, D., Handayani, T.,2011. Daya Antibakteri Ekstark Daun

- Tapak Liman Terhadap *Streptococcus aureus* dan *Salmonella typhi*. Bioma, 13-20.
- Muhidin, D, 1995. Mengenal Jelly secara Pembuatannya. Litbang Hortikultural, Pasar Minggu, Jakar.
- Naggapan, T.P., M.E.A. Ramasamy. 2011. Biological Activity of Carbazole Alkaloid and Essential Oil of *Murraya koenigii* Agisnt Antibiotic Resistans Microbes and Cancer Cell Lines. *Molecules*. (16):9651-9664.
- Newman MG, Takei HH, Kokkevoid PR, dan Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. 10th Edition. Philadelphia Sauders, 2008.
- Newman, M.G., Takei, H.H., Kokkevoid, P.R., and Carranza, F.A. 2012, *Carranza Clinical Periodontology*. St. Louis: Sanders Elsevier.
- Nur, Kholifah. 2008. Pengaruh Ekstrak Kasar Senyawa Alkaloid dari Daun Dewa (*Gynura pseudo-china*(L)DC) Terhadap Aktivitas Enzim Lipase
- Nuria, maulita cut. Faizatun. Arvin. Sumantri. Uji aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L) terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Atcc 25923, *Escherichia Coli* Atcc 25922, Mediargo. 2009;5(2):268-273.
- Perina, Irene, Satiruiani., Soetarjo, F E., Herman. (2007). Ekstrak pektin dari berbagai macam kulit jeruk. *Jurnal Widya Teknik*, 6 (1), 1-10.
- Permatasari, M. 2018. *Perbandingan Efektivitas Flavonoid Dan Tanin Ekstrak Daun Kemangi (Ocimum sanctum L.) Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Porphyromonas gingivalis In Vitro*, Semarang : Universitas Muhammadiyah Semarang, Skripsi.
- Ragavendran, R, P, V , 2015, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans : its role in periodontitis*, *Biomedical and Farmacology Journal*. 8(Spl.Edn).
- Rahmawati. 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia* Lank) Terhadap Bakteri penyebab Diare (*Bacillus cereus* dan *Escherichia coli*). Bandung : Universitas Islam Bandung, Skripsi.
- Raja, M., F. Ummer, dan C. P. Dhivakar, 2014. *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans – A Tooth Kileer?*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 8(8): 13-16.
- Ridwan, R. D. 2012. The Role of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Fibrial Adhesion on MMP-8 Activity in Aggresive Periodontitis Pathogenesis. *Dental Journal*. 45(4): 181-186
- Rosmelita, D., dan Prayitno, S.W., 2003. Efektifitas Pengenceran *Chlorhexidine* 0,2% 1:1 terhadap Kasus Gingivitis serta Evaluasi Diskolorisasi pada Gigi. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*, 10(1), 661-668.
- Sangi, M., M.R.J. runtuwene., V.M.A. Makang, 2008. Analisa Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara. *Chem Prog*. 1(1), 47-53.
- Sari, F.P. dan S.M. Sari. Ekstraksi Zat Aktif Antimikroba dari Tanaman *Yodium (Jatropha multifida* Linn)

- sebagai Bahan Baku Alternatif Antibiotik Alami. Semarang: Fakultas Teknik Universitas Diponegoro. 2011.
- Singh, B., A. Garg, dan R. K. Garg, 2013. Aggresive Periodontitis: A Review. *Dental Journal of Advance Studies*. 1(3): 129-135.
- Schwartz Z, Goutlshchin J, Dean DD: *Mechanism of Alveolar Bone Destruction in Periodontitis*. Periodontology 2000.
- Sofiani, E., dan Mareta, D. A. 2014. Perbedaan Daya Antibakteri antara Klorheksidin Diglukonat 2 % dan Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Berbagai Konsentrasi (Tinjauan Terhadap Enterococcus Faecalis) Differences Of Antibacterial Power Between Chlor- hexidineDigluconate 2%. *Indonesian Dental Journal*, 3(1), 30-41.
- Ulipe (2011), Hubungan antara Periodontitis dengan Diabetes Melitus Tipe 2 Ditinjau dari Aspek Destruksi Periodontal, *USU Press*.
- Vaidya, P., V. Jindal, A. Tulli, D.K. Gautam, dan S.C. Gupta, 2012. *Aggressive Periodontitis – As A Clinical Entity*. *Indian Journal of Dental Sciences*.
- Vandepitte, J., Verhaegen, J., Engbaek, K., Rohner, P., Piot, P., dan Heock, C.C. 2010. *Prosedur Laboratorium Dasar Untuk Bakteri Klinis*. Edisi II. Jakarta : EGC.
- Wasim, F. A. (2010). Isolasi dan identifikasi flavonoid daun dendang gendis (*clinacanthusnutans*). Yogyakarta: Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta

