

The effect of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peel extract against the number of neutrophils post tooth extraction of male wistar rats

Pengaruh ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan

¹Alfan Maulana Erdiansyah, ²Zainul Cholid, ²Winny Adriatmoko

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

²Bagian Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember
Jember, Indonesia

Corresponding author: Alfan Maulana Erdiansyah, e-mail: alfanmaulanae@gmail.com

ABSTRACT

Currently, natural ingredients are developing to help the wound healing process due to tooth extraction, one of which is red dragon fruit skin (RDFS) or *Hylocereus polyrhizus* which is generally a waste. The RDFS contains tannins, flavonoids and saponins that have anti-inflammatory and antibacterial benefits. This study was conducted to determine the effect of RDFS extract on the number of neutrophils after tooth extraction of Wistar rats. A total of 24 male rats were adapted and grouped into 2 groups (control and treatment), each having 3 subgroups, namely day 1, 3, and 5. The treatment stage in the control group was given 0.5% Na-CMC solution and the treatment group was given 7 mg/g BW of RDFS extract every day in the morning. Subjects were decapitated, tissue processed, and stained with HE according to the day group. It was found that the number of neutrophils in the treatment group (260.1667, 106.2778, 75.6667) was lower than the control group (299.4167, 134.8056, 117.4167) on days 1, 3, and 5. It is concluded that RDFS extract can have an effect in reducing the number of neutrophils after tooth extraction in male Wistar rats at a dose of 7 mg/g BW.

Keywords: neutrophil count, tooth extraction, red dragon fruit skin

ABSTRAK

Saat ini berkembang bahan alami untuk membantu proses penyembuhan luka akibat pencabutan gigi, salah satunya adalah kulit buah naga merah (KBNM) atau *Hylocereus polyrhizus* yang umumnya menjadi limbah. Kandungan KBNM adalah tanin, flavonoid dan saponin yang memiliki manfaat sebagai anti-inflamasi dan antibakteri. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak KBNM terhadap jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus. Sebanyak 24 ekor tikus wistar jantan diadaptasi dan dikelompokkan menjadi 2 kelompok (kontrol dan perlakuan), masing-masing memiliki 3 subkelompok, yaitu hari ke-1, ke-3, dan ke-5. Tahap perlakuan pada kelompok kontrol diberi larutan Na-CMC 0,5% dan kelompok perlakuan diberi ekstrak KBNM 7 mg/g BB tikus setiap hari pada pagi hari. Subjek didekapitasi, dilakukan proses jaringan, dan diwarnai dengan HE sesuai dengan kelompok hari. Didapatkan jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan (260,1667, 106,2778, 75,6667) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (299,4167, 134,8056, 117,4167) pada hari ke-1, ke-3, dan ke-5. Disimpulkan bahwa ekstrak KBNM dapat berpengaruh dalam menurunkan jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus wistar dengan dosis 7 mg/g BB.

Kata kunci: jumlah neutrofil, pencabutan gigi, kulit buah naga merah

Received: 10 January 2024

Accepted: 1 March 2024

Published: 1 August 2024

PENDAHULUAN

Layanan kesehatan gigi dan mulut berupa pencabutan gigi di Indonesia sangat tinggi yaitu mencapai 79,6%.¹ Tindakan ini mengakibatkan luka pada jaringan di rongga mulut. Luka pencabutan gigi akan diikuti proses penyembuhan luka yang kompleks terdiri dari beberapa tahap; diawali dengan terjadinya perdarahan yang diikuti proses hemostasis yang kemudian terjadi fase inflamasi, proliferasi dan remodeling.²

Fase inflamasi terjadi pelepasan neutrofil pada area luka untuk memfagosit bakteri dan menyiapkan daerah luka untuk proses penyembuhan. Fase ini berlangsung selama 1-4 hari setelah luka, yang ditandai dengan pembengkakan dan rasa sakit pada daerah luka.³ Namun bila respon inflamasi akut menjadi berlebih atau berkepanjangan maka dapat mendestruksi organ tubuh pada kondisi yang serius.³

Neutrofil memiliki peran penting dalam respon inflamasi yaitu sebagai pertahanan tubuh terhadap zat asing atau bakteri. Pada keadaan inflamasi yang normal neutrofil akan melakukan marginasi, migrasi, kemotaksis, dan fagositosis di dalam jaringan.⁴ Sirkulasi neutrofil dalam darah yaitu sekitar 10 jam, dan dapat hidup selama 2-4 hari pada saat berada dalam jaringan ekstra vaskuler.⁵ Jumlah normal neutrofil berkisar 3.100-5.580/mm³. Jika

keadaan neutrofil lebih sedikit dari normal disebut neutropenia, jika melebihi angka tersebut disebut neutrositosis.⁶

Respons inflamasi dapat dikontrol dengan cara menghambat enzim siklooksidigenase.⁷ Penelitian terbaru membuktikan tumbuhan yang dapat menghambat enzim siklooksidigenase, salah satunya adalah kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*).⁸ Bagian dari buah naga yang sering digunakan masyarakat Indonesia adalah daging buahnya, sedangkan kulitnya dibuang sebagai sampah yang meningkatkan limbah organik,⁹ sehingga masyarakat harusnya dapat mengolah limbah KBNM yang memiliki manfaat yang sangat banyak.¹⁰

Manfaat KBNM dalam bidang farmakologi, salah satunya untuk anti-inflamasi. Hal ini diduga karena kandungan aktif KBNM antara lain flavonoid, antosianin, fenol, tanin, saponin dan vitamin C. Flavonoid dapat menghambat jalur siklo-oksigenase dan lipo-oksigenase pada metabolisme asam arakidonat sehingga menyebabkan sintesis mediator radang (prostaglandin, tromboksan, leukotriin) terhambat. Hal itu bisa ditandai dengan penurunan jumlah sel neutrofil.⁸ Ekstrak KBNM dapat menurunkan kadar interleukin-6 dengan dosis optimal sebesar 1 mg/g BB mencit yang diberikan secara per oral.¹¹ Kandungan tanin dan flavonoid pada gel ekstrak KBNM

terbukti memiliki efek dapat mempercepat penyembuhan luka yang ditandai peningkatan jumlah sel fibroblas.¹²

Pada artikel ini dibahas pengaruh ekstrak kulit buah naga merah terhadap jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan.

METODE

Penelitian eksperimen laboratorium dengan rancangan *the post-test only control group* dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. *Ethical clearance* diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, sedangkan identifikasi tanaman buah naga merah dilakukan di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Pembuatan ekstrak KBNM dilakukan dengan masherasi; dengan cara dikupas dan dicuci dengan air mengalir, diiris kecil dan diangin-anginkan selama 24 jam. Setelah dikeringkan dalam oven pada suhu 45°C selama 2 jam, KBNM kering dihaluskan sampai menjadi serbuk seberat 400 g dan dimasukkan ke dalam tabung erlenmeyer, ditambahkan 3,2 L pelarut etanol 70% selama 3x24 jam, sambil sesekali diaduk. Maserat disaring dari ampasnya menggunakan kertas saring dan maserasi dilakukan 2 kali. Filtrat etanol yang diperoleh, dikumpulkan kemudian dipekatkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* dan waterbath sehingga diperoleh ekstrak kental.

Sejumlah 24 ekor tikus yang dibagi dua, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, yang masing-masing dibedakan atas 3 sub kelompok berdasarkan hari, yaitu K1, K3, K5 dan P1, P3, P5 masing-masing 4 ekor tikus. Tikus ditempatkan di wadah yang telah diberi identitas untuk diadaptasikan selama 7 hari. Tikus-tikus tersebut berkelamin jantan, berat badan 200-300 g, usia 2-3 bulan, dan tidak ada luka sedikitpun. Selanjutnya, semua tikus dicabut giginya pada hari ke-0, kemudian kelompok kontrol diberi Na-CMC 0,5% sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak KBNM dosis 7 mg/g BB tikus setiap hari pada pagi hari secara oral menggunakan sonde lambung. Tikus didekapitasi dan diambil rahang bawahnya 24 jam setelah pemberian perlakuan terakhir sesuai dengan kelompok hari yaitu hari ke-1 meliputi K1 dan P1, hari ke-3 meliputi K3 dan P3, hari ke-5 meliputi K5 dan P5.

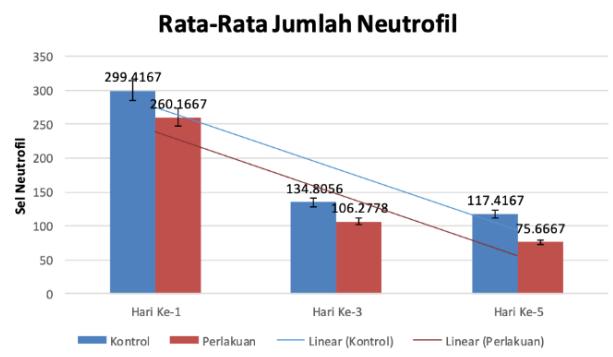
Rahang bawah difiksasi menggunakan buffer formalin untuk melindungi morfologi sel selama 24 jam, lalu dipindahkan ke larutan dekalsifikasi asam formiat 10% kemudian dicuci dengan air mengalir dan dilanjutkan ke tahap proses, dan proses *embedding* terhadap spesimen. Setelah selesai, jaringan diiris dengan mikrotom dengan ketebalan ± 5 μ m. Potongan lembaran jaringan diapungkan di atas air hangat di *waterbath* pada suhu 40-50°C untuk menghindari pengeringan, setelah itu tempatkan pada *object glass* dan diberi label kemudian diwarnai dengan *Hematoksilin Eosin* untuk melihat neutrofil pada jaringan soket gigi pasca pencabutan. Setelah itu dilakukan pengamatan dengan mikroskop binokuler perbesaran 100x dan 400x. Perhitungan sel neutrofil dilakukan oleh 3 orang pengamat dan di 3 lapang pandang dengan pola huruf V, yaitu pada bagian kiri,

tengah dan kanan, kemudian dilakukan tabulasi jumlah neutrofil dan ditentukan reratanya.

Data jumlah neutrofil dianalisis menggunakan software SPSS. Dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk, uji homogenitas menggunakan Levene test. Hasil analisis menunjukkan data berdistribusi normal namun tidak homogen sehingga diasumsikan tidak memenuhi uji normalitas. Selanjutnya data diuji non-parametrik Kruskal Wallis dan Mann-Whitney U

HASIL

Rerata jumlah neutrofil tampak pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan jumlah neutrofil pada kelompok kontrol. Selisih penurunan neutrofil antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada hari ke-1 adalah 39,25. Pada hari ke-3 sebesar 28,52 dan pada hari ke-5 sebesar 41,75 (Gbr.1).



Gambar 1 Histogram rerata jumlah neutrofil pada soket gigi tikus pasca pencabutan pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Normalitas data yang diuji Kolmogorov-Smirnov dan diperoleh hasil bahwa data berdistribusi normal dengan nilai signifikansi 0,116 ($p > 0,05$). Analisis homogenitas dilakukan dengan uji Levene dan diperoleh hasil bahwa data tidak homogen dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$). Data yang tidak terdistribusi normal dan homogen maka diuji dengan Kruskal Wallis yang menunjukkan signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan waktu perdaraan dari semua kelompok maka dilanjutkan dengan uji lanjutan yaitu Man-Whitney U yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada beberapa kelompok penelitian ($p < 0,05$). Hasil signifikansi berdasarkan kelompok K1 dan P1 hari ke-1 ($p = 0,525$), kelompok K3 dan P3 hari ke-3 ($p = 0,078$), dan kelompok hari ke-5 (K5 dan P5) sebesar $p = 0,064$.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan dan analisis Mann Whitney dibandingkan K1 dengan P1 diperoleh nilai signifikansi 0,525 ($p > 0,05$), yang artinya tidak terdapat perbedaan jumlah neutrofil yang signifikan. Perbandingan K3 dengan P3 diperoleh nilai signifikansi 0,078 ($p > 0,05$), yang artinya tidak terdapat perbedaan jumlah neutrofil yang signifikan. Sedangkan perbandingan K5 dengan P5 diperoleh nilai signifikansi 0,064 ($p > 0,05$), yang artinya tidak terdapat perbedaan jumlah neutrofil yang signifikan. Ketiga perbandingan di atas menunjukkan hasil perbedaan yang tidak signifikan pada masing-masing ke-

lompok hari ke-1, ke-3, dan ke-5, namun dalam analisis data rata-rata jumlah neutrofil terdapat selisih di antara kelompok kontrol dan perlakuan hari ke-1 sebesar 39,25, ke-3 sebesar 28,52, dan ke-5 sebesar 41,75. Data tersebut dapat disimpulkan memiliki perbedaan namun tidak signifikan.

Hasil penelitian pada kelompok kontrol menghasilkan rerata kelompok K1 sebesar 299,4167, K3 sebesar 134,8056, dan K5 sebesar 117,4167; ketiganya memiliki rerata lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan rerata P1 sebesar 260,1667, P3 sebesar 106,2778, dan P5 sebesar 75,6667. Hal tersebut diakibatkan oleh kelompok kontrol tidak dipengaruhi zat apapun dan hanya mengandalkan proses fisiologis.

Kelompok K1 dan kelompok P1 adalah kelompok yang memiliki jumlah rerata neutrofil tertinggi dibandingkan kelompok lainnya. Hal ini disebabkan ketika terjadi luka, akan terjadi infiltrasi sel radang akut neutrofil yang akan menjadi sel yang dominan dan berada di daerah luka dalam hitungan menit hingga 24 jam setelah terjadinya luka.¹³ Jumlah neutrofil akan menurun seiring berjalannya waktu, terlihat dalam analisis data terjadi penurunan jumlah neutrofil di hari ke-3 dan ke-5. Hal tersebut disebabkan pada fase proliferasi sel-sel radang seperti neutrofil akan digantikan dengan sel makrofag dan terlihat sel fibroblas, pembuluh darah muda, dan jaringan matriks longgar yang terjadi kebanyakan terjadi pada hari ke-3 hingga 3 minggu setelah terjadinya luka.¹⁴

Selisih antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan selisih hari ke-1 sebesar 39,25, ke-3 sebesar 28,52, dan ke-5 sebesar 41,75, dimungkinkan karena pemberian ekstrak kulit buah naga merah yang memiliki kandungan aktif seperti flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan vitamin C.¹⁵ Efek anti-inflamasi dan antioksidan flavonoid dapat menghambat metabolisme asam arakidonat yang selanjutnya juga akan menghambat jalur siklooksidigenase dan lipooksidigenase. Setelah jalur siklo-oksigenase terhambat maka prostaglandin juga terhambat, prostaglandin tersebut berperan sebagai vaso-dilatator. Keadaan vasodilatasi pembuluh darah mengakibatkan peningkatan aliran darah dan peningkatan permeabilitas vaskular yang akan membawa sel darah ke daerah luka, infeksi atau trauma. Neutrofil kemudian melukat pada dinding endotel pembuluh darah dan melakukan adesi dan bermigrasi ke arah jaringan yang meradang.¹⁶ Selain jalur siklo-oksigenase, jalur lipooksidigenase juga akan terhambat. Penghambatan jalur lipo-oksigenase oleh flavonoid KBNM akan menghasilkan aksi anti-leukotrin sehingga menghambat perekatan neutrofil ke sel endotel dan agen-agen kemotaksisnya, termasuk sel-sel inflamasi lainnya. Aksi tersebut juga dilakukan dengan cara menurunkan permeabilitas vaskular sehingga neutrofil tidak dapat berkemotaksis ke dalam jaringan. Penekanan pada leukotrin juga akan mengakibatkan menurunnya enzim lisozome dan kadar oksidan neutrofil sehingga stres oksidatif juga akan ditekan; stres oksidatif adalah kondisi yang menggambarkan adanya ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan. Antioksidan berfungsi dalam mempertahankan kon-

disi terhadap kerusakan jaringan yang terjadi.¹⁷

Perbedaan selisih kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol juga dimungkinkan karena aktivitas antibakteri yang dimiliki flavonoid dapat membantu kinerja neutrofil dengan membunuh bakteri patogen yang masuk sehingga neutrofil tidak perlu melakukan perekutan neutrofil secara terus-menerus.¹⁸

Aktivitas flavonoid sebagai antibakteri dilakukan dengan aksi bakterisida melalui berbagai mekanisme. Pertama dengan menghambat sintesis asam nukleat bakteri. Flavonoid juga dapat menghambat fungsi membran sitoplasma dengan cara mengurangi likuiditas membran dan menyebabkan kebocoran pada membran sitoplasma.¹⁹

Kandungan aktif lainnya yang berperan, yaitu tanin. Kandungan tanin berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan karena tanin merupakan salah satu antioksidan alami dalam tumbuhan.²⁰ Tanin sebagai antioksidan dapat berfungsi melalui mekanisme antioksidan primer dan sekunder. Sebagai antioksidan primer, tanin dapat menyumbangkan atom hidrogen atau elektron. Sedangkan sebagai antioksidan sekunder, tanin dapat membentuk ikatan pada ion logam seperti Fe dan mengganggu reaksi fenton sehingga memperlambat oksidasi. Tanin juga memiliki peran sebagai antibakteri yang dapat membantu kinerja neutrofil dengan membunuh bakteri patogen yang masuk sehingga neutrofil tidak perlu melakukan perekutan neutrofil secara terus menerus yaitu dengan menidakaktifkan adesi sel mikroba dan enzim, dan mengganggu transpor protein pada lapisan dalam sel. Tanin juga memiliki target pada polipeptida dinding sel sehingga pembentukan dinding sel menjadi kurang sempurna. Hal ini menyebabkan sel bakteri menjadi lisis karena tekanan osmotik maupun fisik sehingga sel bakteri akan mati.¹⁹

Selain tanin, kandungan zat aktif saponin sebagai antibakteri mampu meningkatkan permeabilitas membran sehingga terjadi hemolisis sel bakteri karena interaksi antara saponin dengan sel bakteri dikarenakan permukaan zat saponin ini mirip dengan detergen. Saponin berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang retan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi stabilitas membran sel.²¹ Hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel. Saponin juga mampu menstimulasi sekresi *growth factor* seperti EGF, FGF, PDGF, dan TGF-B yang dapat menstimulasi migrasi dan proliferasi fibroblas ke daerah luka, menyintesis kolagen, serta meningkatkan proliferasi pembuluh darah kapiler.²² Dengan adanya saponin, proses penyembuhan akan lebih cepat karena saponin menginisiasi terjadinya proses proliferasi. Fase inflamasi telah berakhir dengan dimulainya fase proliferasi. Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui pengaruh ekstrak KBNM terhadap jumlah neutrofil pada soket gigi tikus wistar pasca pencabutan. Pemberian ekstrak KBNM dapat menurunkan jumlah neutrofil yang merupakan hasil dari sinergisme dari senyawa aktif yang terkandung dalam KBNM. Kandungan tersebut berperan sebagai anti-inflamasi, antibakteri, dan

antioksidan. Penurunan jumlah neutrofil ini menunjukkan bahwa kemungkinan kerusakan jaringan normal akibat neutrofil menjadi berkurang sehingga proses penyembuhan akan berjalan optimal.

Disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit buah na-

ga merah dosis 7 mg/g BB tikus dapat menurunkan jumlah neutrofil pada soket gigi tikus pasca pencabutan dengan jumlah rerata dari perbandingan kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan menunjukkan kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agtini M. Persentase pengguna protesa di Indonesia. *Media Heal Res Dev* 2010;20(2):50–8.
2. Hamamoto DT, Rhodus NL. Methamphetamine abuse and dentistry. *Oral Dis.* 2009;15(1):27–37.
3. Ciaccia L. Fundamentals of inflammation. *Yale J Biol Med* 2011; 84:64-5.
4. Kumar V. Robbins basic pathology. *Am J Clin Pathol* [Internet] 2017;148(6):557. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx095>
5. Kiswari. Hematologi dan transfusi. Jakarta: Erlangga; 2014.
6. Effendi Z. Reaksi inflamasi terhadap jumlah leukosit. *J Hematol Univ Sumatra Utara* [Internet]. 2013;6–16. Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/25730/Chapter%20II.pdf?sequence=4>
7. Kusumastuti E, Handajani J, Susilowati H. Ekspresi COX-2 dan jumlah neutrofil fase inflamasi pada proses penyembuhan luka setelah pemberian sistemik ekstrak etanolik rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (studi *in vivo* pada Tikus Wistar). *Maj Kedokt Gigi Indones* 2014;21(1):13.
8. Pribadi YS, Sukatiningsih PS. Formulasi tablet effervescent berbahan baku kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan buah salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp). *Berk Ilm Pertan* 2014;1:86–9.
9. Azmi MF, Fakhruddin MF, Fawwaz RN, Radianto DO. Optimalisasi limbah kulit buah nanas, jeruk, dan buah nagasebagai bahan baku pembuatan pupuk organik cair. *Koloni* [cited] 2024;3(2):50-8. Available from: <https://koloni.or.id/index.php/koloni/article/view/618>
10. Mulyana VN. Pemanfaatan limbah kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan penambahan serai (*Cymbopogon citratus*) sebagai minuman herbal. *Jurnal Pro-Stek* 2021;3(2). ISSN: 2746-0320
11. Puspitasari S, Hendarto H, widjati. Pengaruh ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar interleukin-6 mencit model endometriosis. *Biosains Pascasarj* 2017;19(03):92–6.
12. Andhini R. Efek ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap jumlah sel fibroblas pada soket gigi tikus wistar. Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga; 2016.
13. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011;11(8):519–31.
14. Budi HS, Soesilowati P, Imanina Z. Gambaran histopatologi penyembuhan luka pencabutan gigi pada makrofag dan neovaskular dengan pemberian getah batang pisang ambon. *Maj Kedokt Gigi Indones* 2017;3(3):3.
15. Noor MI, Yufita E, Zulfalina. Identifikasi kandungan ekstrak kulit buah naga merah menggunakan fourier transform infrared (FTIR) dan fitokimia. *J Aceh Phys Soc* [Internet]. 2016;5(1):14–6. Available from: <http://www.jurnal.unsyiah.ac.id/JAcPS>
16. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1618–31.
17. Arief H, Widodo MA. Peranan stres oksidatif pada proses penyembuhan luka. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*. 2018;5(2):22.
18. El-Kebir M, van der Kuip M, van Furth AM, Kirschner DE. Computational modeling of tuberculous meningitis reveals an important role for tumor necrosis factor- α . *J Theor Biol* [Internet]. 2013;328:43–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23542051>
19. Ngajow M, Abidjulu J, Kamu VS. Pengaruh antibakteri ekstrak kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* secara *in vitro*. *J MIPA* 2013;2(2):128.
20. Malangngil S, Sangi M, Paendong J. Penentuan kandungan tanin dan uji aktivitas antioksidan ekstrak biji buah alpukat (*Persea americana* Mill.). *J MIPA* 2012;1(1):5.
21. Andayani R, Chismirina S, Kumalasari I. Pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap interaksi *Streptococcus sanguinis* dan *Streptococcus mutans* secara *in vitro*. *Cakradonya Dent J* 2014;6(2):678–744.
22. Ardiana T, Rizkia A, Kusuma P, Firdausy MD, Lqwr G, Urxs J, et al. Efektivitas daun jambu biji terhadap jumlah sel fibroblas pasca luka pencabutan gigi pada marmut (*Cavia cobaya*). *Odonto Dent J* 2015;2:64–70.