

UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL BAWANG TIWAI (*Eleutherine americana* Merr) TERHADAP KEADAAN KLINIS TIKUS PERIODONTITIS YANG DIINDUKSI *Porphyromonas gingivalis*

Jamilah Ibrahim^a, Sinar Yani^b, Hadi Irawiraman^b

^aProgram Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

^bProgram Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

Email : jamilah.ibrahimnez@yahoo.co.id

Abstrak

Latar Belakang: Periodontitis adalah inflamasi dan infeksi yang terjadi pada jaringan periodontal dan tulang alveolar penyangga gigi. Bawang tiwai (*Eleutherine americana Merr*) memiliki efek antiinflamasi melalui kandungan senyawa flavonoid dan fenolik. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol bawang tiwai (*Eleutherine americana Merr*) terhadap keadaan klinis dengan pengukuran *gingival index*, *periodontal depth* dan *bleeding on probing* tikus periodontitis pasca diinduksi *P.gingivalis*. **Metode:** Penelitian menggunakan *true-experimental* dengan metode *Posttest Only with Control Group Design*. Bakteri yang digunakan adalah *P.gingivalis* ATCC® 33277. Penelitian ini terdiri dari 5 kelompok perlakuan menggunakan ekstrak etanol bawang tiwai dengan dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB, 560 mg/kg BB, natrium diklofenak 9 mg/kg BB tikus dan CMC. Data diperoleh dengan penilaian *Gingival Index*, *periodontal depth*, & *bleeding on probing*. Analisis statistika menggunakan *One Way Anova*. **Hasil Penelitian:** Ekstrak etanol bawang tiwai memiliki efek pada dosis 560 mg/kgBB terhadap keadaan klinis jaringan periodontal dengan pengukuran *gingival index*, *periodontal depth* dan *bleeding on probing* pada tikus periodontitis. **Kesimpulan:** Ekstrak etanol bawang tiwai dosis memiliki efek terhadap keadaan klinis jaringan periodontal dengan pengukuran *gingival index*, *periodontal depth* dan *bleeding on probing* dalam mencegah periodontitis pada tikus wistar putih jantan pasca induksi *Porphyromonas gingivalis* pada dosis 560 mg/kg BB

Kata kunci: *Eleutherine americana Merr*, *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), Periodontitis, *gingival index*, *periodontal depth*, *bleeding on probing*

Abstract

Background: Periodontitis is inflammation and infection that occurs in the periodontal tissue and alveolar bone supporting the teeth. Tiwai onions (*Eleutherine americana* Merr) have anti-inflammatory effects through the content of flavonoids and phenolic compounds. **Objective:** This study aims to determine the anti-inflammatory effectiveness of the ethanol extract of tiwai onion (*Eleutherine americana* Merr) against the clinical condition of post *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis rats. **Method:** The study was a true experimental method with the Posttest Only and Control Group Design method. The bacteria used was *Porphyromonas gingivalis* ATCC® 33277. This study consisted of 5 treatment groups using ethanol extracts of tiwai onions leaves with a concentration 140 mg/kg BW, 280 mg/kg BW, 560 mg/kg BW, sodium diclofenac 9 mg/kg BW and CMC. Data obtained by measuring the diameter of the gingival edema. Statistical analysis by using One Way Anova. **Results:** The ethanol extract of tiwai onion has an effect at a dose of 560 mg / kgBW on the clinical condition of the periodontal tissue by measuring the gingival index, periodontal depth and bleeding on probing in periodontitis rats. **Conclusion:** The ethanol extract of tiwai dose has an effect on the clinical condition of periodontal tissue by measuring the gingival index, periodontal depth and bleeding on probing in preventing periodontitis in male white wistar rats after *Porphyromonas gingivalis* induction at a dose of 560 mg / kg BW.

Keywords: *Eleutherine Americana* Merr, *Porphyromonas gingivalis*, Periodontitis, gingival index, periodontal depth, bleeding on probing

PENDAHULUAN

Penyakit periodontitis merupakan salah satu masalah yang banyak dijumpai baik di negara berkembang, sedang berkembang, dan bahkan di negara maju, yang jumlahnya mencapai 24,5 % sampai 79,6 % dari populasi.¹⁷ Umumnya kasus periodontitis paling banyak dijumpai antara usia 30 sampai 40 tahun.⁸ Penyakit periodontitis hampir diderita oleh manusia di seluruh dunia dan prevalensinya mencapai 50% dari jumlah populasi dewasa. Di Amerika Serikat, periodontitis memiliki prevalensi sebesar 30-50% dari total populasi, tetapi hanya sekitar 10% memiliki bentuk yang parah.²⁴ Hasil Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Depkes RI tahun 2011 menyatakan bahwa prevalensi kasus periodontitis cukup tinggi di Indonesia, yakni mencapai 60%. Lalu Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (2013), prevalensi nasional masalah gigi dan mulut termasuk periodontitis adalah mencapai 25,9 % penduduk Indonesia dan 31,1 % diantaranya yang mendapat perawatan dan pengobatan dari tenaga medis gigi, sementara 68,9 % lainnya tidak dilakukan perawatan.¹⁵ Terdapat 10 jenis bakteri yang bersifat patogen pada periodontitis, salah satunya adalah *P. gingivalis*. Bakteri ini sangat berpengaruh dalam inisiasi dan keparahan penyakit periodontal. *P. gingivalis* telah diketahui merupakan bakteri yang menginduksi respon inflamasi periodontal.²³

Beberapa metode sederhana dan dapat dipercaya tersedia untuk membantu dokter gigi dan peneliti mengukur status periodontal seseorang. Pemeriksaan kondisi jaringan periodontal harus dilakukan untuk menentukan derajat keparahan suatu penyakit periodontal. Terdapat berbagai macam pemeriksaan seperti

pengukuran gingival indeks, pengukuran probing depth, & pemeriksaan bleeding on probing.³

Obat antiinflamasi yang sering digunakan dalam terapi penyakit periodontal adalah golongan non steroid. Natrium diklofenak merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dengan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik yang digunakan secara luas pada nyeri akut, subakut, dan kronis. Aktivitas natrium diklofenak yaitu menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin terhambat.²¹ Penggunaan obat NSAID jangka panjang kemungkinan memiliki efek berbahaya seperti gangguan pencernaan dan perdarahan, kerusakan ginjal dan hati, gangguan sistem saraf pusat, penghambatan agregasi platelet, waktu pendarahan berkepanjangan, kerusakan sumsum tulang, serta reaksi hipersensitivitas.⁴

Obat yang berasal dari tanaman memiliki efek samping yang kecil dan biaya pengobatan lebih murah daripada pengobatan modern. Obat antiinflamasi dapat juga berasal dari tanaman.⁶ World Health Organization (WHO) merekomendasikan penggunaan obat herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit degeneratif.¹ Golongan metabolit sekunder pada tanaman yang berefek sebagai antiinflamasi di antaranya adalah flavonoid, dan fenolik.⁹ Senyawa polifenol yang termasuk dalam golongan senyawa fenolik diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme penghambatan jalur asam arakhidonat, modulasi pembentukan Nitrit Oksida (NO), aksi pada sistem sitokin, dan modulasi jalur *NF-kB*.²⁰ Golongan senyawa flavonoid memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme sebagai

antioksidan atau aktivitas peredaman radikal, memodulasi aktivitas sel yang berhubungan dengan inflamasi (sel mast, makrofag, limfosit, dan neutrofil), menghambat metabolisme asam arakhidonat, menghambat enzim proinflamasi, seperti siklooksigenase (COX), lipooksigenase (LOX), dan NOS (*Nitric Oxide Synthase*), menghambat sitokin proinflamasi, dan menghambat ekspresi protein atau enzim yang berhubungan dengan inflamasi.²

Bawang tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) merupakan tanaman khas Kalimantan yang memiliki aktivitas antiinflamasi.¹² Umbi bawang tiwai mengandung senyawa fitokimia berupa triterpenoid, flavonoid, dan fenolik. Kandungan metabolit sekunder yang terdapat dalam bawang tiwai terdiri atas senyawa alkaloid, glikosida, flavonoid, fenolik, steroid, tanin, antrakuinon, triterpenoid, saponin dan azulen.^{13 14} Sementara itu, ekstrak daun juga mengandung senyawa flavonoid, saponin, fenol, dan tanin.¹⁸

Berbagai penelitian telah dilakukan berhubungan dengan aktivitas antiinflamasi umbi bawang tiwai. Pada penelitian uji aktivitas antiinflamasi ekstrak air umbi bawang tiwai pada mencit memiliki efek antiinflamasi pada dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB.²²

Berdasarkan dari beberapa penelitian di atas, peneliti tertarik untuk mengamati efek ekstrak bawang tiwai (*Eleutherine americana* Merr) sebagai pencegahan antiinflamasi terhadap keadaan klinis tikus periodontitis yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian jenis eksperimental murni (*True Experimental*) dengan

menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol bawang tiwai (*Eleutherine americana* Merr) yang berasal dari sediaan ekstrak Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman. Sedangkan bakteri yang digunakan dalam penelitian ini adalah bakteri *Porphyromonas gingivalis* yang berasal dari biakan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman.

Penelitian ini menggunakan 5 perlakuan yang dibagi menjadi 3 kelompok yang berbeda, kelompok uji, kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Kelompok pertama (kelompok uji) terdiri dari 3 perlakuan yang diberi ekstrak etanol bawang tiwai dengan dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 560 mg/kg BB. Kelompok kedua (kelompok kontrol) terdiri dari 2 perlakuan yang diberi Natrium diklofenak 9 mg sebagai kontrol positif dan CMC sebagai kontrol negatif. Dan setiap perlakuan dilakukan pengulangan sebanyak 4 kali.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1 kg daun bawang tiwai, biakan bakteri *Porphyromonas gingivalis*, etanol 96%, CMC 0,5 %, natrium diklofenak 9 mg dan NaCl 0,9%.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat tulis, alat pemotong, *handscoon* dan masker, dental probe, timbangan analitik, lemari pengering, *autoclave*, pinset, gelas ukur, *rotary evaporator*,

sprit injeksi, *oral gavage* (sonde tikus), ekskavator, gunting, kamera, kandang tikus.

Metode

1. Pembuatan Ekstrak Bawang Tiwai oleh Peneliti di Laboratorium Farmako Fakultas Kedokteran Universitas Mulwarman

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Sebanyak 1 kg bawang dayak dicuci bersih kemudian potong tipis-tipis bawang tiwai dengan alat pemotong, kemudian masukkan potongan bawang tiwai ke dalam lemari pengering suhu 60°C hingga kering \pm 5 hari. Selanjutnya sebanyak 155 g bawang tiwai kering dimasukkan ke dalam toples kemudian diekstraksi dengan pelarut etanol 96% secara maserasi selama 3 hari sambil diaduk berkali-kali. Wadah maserasi ditutup rapat dan disimpan ditempat sejuk dan tidak terkena sinar matahari langsung. Setelah 3 hari, hasil maserasi disaring dan filtratnya dikumpulkan. Perendaman dilakukan satu kali. Seluruh maserat dikumpulkan dan diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C untuk mendapat ekstrak kental yang bebas dari pelarut. Lakukan pengeringan lebih lanjut pada oven suhu 60°C hingga kadar air < 10% kemudian disimpan dalam wadah yang tertutup.

2. Tahap Persiapan Hewan Coba

Hewan coba dipelihara selama 7 hari untuk beradaptasi dengan kandang berukuran 60 cm x 65 cm x 80 cm (tiap kandang berisi 1 ekor) dan ditempatkan di dalam ruangan yang cukup cahaya agar tidak lembab, jauh dari kebisingan dan tidak terpapar sinar matahari langsung. Selama proses tersebut dijaga agar kebutuhan makan dan minum terpenuhi.

3. Pengelompokan dan Perlakuan Hewan

Tikus diberikan bahan uji 1 kali sehari selama dua minggu dengan dosis kelompok yang sudah ditentukan sebelumnya. Kelompok dosis I, dosis II, dan dosis III menerima larutan ekstrak bawang tiwai (*Eleutherine americana Merr*) yaitu dosis I (140 mg/kgBB), dosis II (280 mg/kgBB), dosis III (560 mg/kgBB), sedangkan kelompok kontrol positif menerima natrium diklofenak dosis 9 mg/kgBB dan kelompok kontrol negatif menerima CMC yang diberikan secara intraoral dengan menggunakan sonde lambung. Pencatatan waktu pemberian dilakukan kembali setelah diberikan perlakuan bahan uji. Pengukuran gingival indeks dilakukan dengan melihat keadaan klinis *gingival index*, *periodontal depth* dan *bleeding on probing* diukur dengan menggunakan *periodontal probe*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak bawang tiwai (*Eleutherine americana Merr*) terhadap keadaan klinis tikus periodontitis pasca induksi *Porphyromonas gingivalis* dan ligature yang diamati berdasarkan pengukuran *gingival index*, *periodontal depth*, & *bleeding on probing*. Penelitian ini menggunakan lima kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan dengan ekstrak bawang tiwai 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB, dan 560 mg/kg BB. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus wistar putih jantan yang diambil secara *simple random sampling*. Sejak hari pertama tikus wistar putih jantan diinduksi dengan suspensi bakteri *Porphyromonas gingivalis* & dilakukan pemasangan ligature pada daerah gingiva gigi insisivus kanan rahang bawah kemudian diberikan perlakuan secara per oral pada tikus. Pemberian suspensi bakteri *Porphyromonas gingivalis* dilakukan setiap 3 hari sekali selama 2

minggu & ligature dipasang 2 minggu. Empat belas hari setelah ligasi, secara klinis tampak tanda-tanda periodontitis yaitu warna margin gingiva kemerahan, kontur margin gingiva yang membulat dan terjadi penurunan margin gingiva (resesi gingiva)

Hasil Pengukuran Gingival Indeks

Penelitian ini melihat keadaan klinis berupa gingival indeks pasca induksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* & ligature. Gingival indeks didapatkan dengan mengukur keparahan inflamasi gingiva dengan cara melihat warna gingiva, kontur gingiva, perdarahan pada gingiva yang dilakukan penilaian pada hari ke-14 pasca induksi *Porphyromonas gingivalis* & ligature.

Tabel 5.1 Hasil penilaian *gingival index* pada hari 14

Kelompok	Hari ke-14
140 mg/kg BB	3
280 mg/kg BB	3
560 mg/kg BB	1.5
Kontrol positif	1.5
Kontrol negatif	4

Tabel 5.1 hasil penilaian *gingival index* pada hari ke-14 menunjukkan terjadi perubahan inflamasi pada tiap kelompok perlakuan. Pada dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan kontrol negatif menunjukkan nilai dengan tingkat keparahan inflamasi yang paling tinggi. Sedangkan pada dosis 560 mg/kg BB dan kontrol positif menunjukkan nilai dengan tingkat keparahan inflamasi rendah.

Analisis data uji normalitas penilaian *gingival index* pada hari ke-14 dengan menggunakan *Shapiro-wilk* didapatkan hasil nilai signifikansi > 0.05 yang berarti distribusi data normal. Selanjutnya digunakan *Levene's test* untuk melihat apakah data homogen atau tidak. Nilai yang didapat menunjukkan $p > 0.05$ yang berarti data homogen. Selanjutnya dengan *One Way Anova* untuk melihat apakah ada perbedaan bermakna pada kelompok uji dan kelompok kontrol. Didapatkan nilai signifikan 0.02, kurang dari $p < 0.05$ yang artinya terdapat perbedaan bermakna. Uji selanjutnya untuk mengetahui kelompok yang mana saja yang memiliki perbedaan bermakna, maka dilakukan uji *Post-Hoc Tukey*. Perbedaan bermakna didapat bila nilai $p < 0.05$. Pada tabel 5.2 dapat dilihat bahwa kelompok kontrol negatif memiliki perbedaan bermakna pada dosis 560 mg/kg BB dan kontrol positif. Pada kelompok kontrol positif memiliki perbedaan yang bermakna pada kelompok kontrol negatif.

Tabel 5.2 Hasil data analisis *gingival index* pada tikus

Kelompok	Samp	Mean \pm SD	P	P
Perlakuan	el		value	vaue
	(N)		I	II
			K(-)	K(+)
P1	4	3,00 \pm 0,81	,700	,341
P2	4	3,00 \pm 0,81	,700	,341
P3	4	1,50 \pm 1,73	,038	1,00
K(+)	4	1,50 \pm 1,29	,038	
K(-)	4	4,00 \pm 0,00		,038

Keterangan :

- P1 = Tikus Periodontitis + bawang tiwai dosis 140 mg/KgBB
 P2 = Tikus Periodontitis + bawang tiwai dosis 280 mg/KgBB

- P3 = Tikus Periodontitis + bawang tiwai dosis 560 mg/KgBB
- K(+)= Tikus Periodontitis + natrium dikofenak 9 mg/KgBB
- K(-) = Tikus Periodontitis + CMC

Penilaian Gingival Indeks

Hasil penelitian dari pemberian ekstrak bawang tiwai menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang tiwai pada dosis 140 mg/kg BB dan 280 mg/kg BB tidak memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan skor *gingival index*. Hal ini ditunjukkan dari hasil penilaian *gingival index* pada dosis uji 140 mg/kg BB dan 280 mg/kg BB yang memiliki skor 3. Skor tersebut dikategorikan sebagai inflamasi parah. Sedangkan pemberian ekstrak bawang tiwai pada dosis 560 mg/kg BB menghasilkan skor 1,5. dimana skor tersebut menunjukkan inflamasi sedang. Dosis 560 mg/kg BB memiliki efek lebih baik daripada dosis 140 mg/kg BB dan 280 mg/kg BB dalam menurunkan skor *gingival index*.

Hasil penelitian ini mengungkapkan bahwa peningkatan dosis ekstrak bawang tiwai menjadi 560 mg/kg BB mampu meningkatkan aktivitas anti inflamasi dalam menurunkan skor *gingival index*. Peningkatan aktivitas anti inflamasi ini dilihat dari nilai *gingival index* menurun menjadi 1,5. Penelitian ini selaras dengan penelitian Laksmiwati (2015) yang menunjukkan bahwa ekstrak bawang tiwai pada dosis 560 mg/Kg BB mampu menurunkan volume edema daripada dosis 140 mg/kg BB dan 280 mg/kg BB.

Kemampuan ekstrak bawang tiwai sebagai anti inflamasi diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif yang ada dalam bawang tiwai tersebut. Menurut hasil penelitian oleh Kumar *et al*

(2009) mengungkapkan bahwa senyawa bioaktif berupa fenolik dan flavonoid membantu menyembuhkan penyakit periodontitis karena berpotensi sebagai anti inflamasi. Senyawa fenolik memiliki sifat anti inflamasi dengan mekanisme dapat menangkap radikal bebas dan menghambat enzim siklooksigenase. Radikal bebas ini akan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan yang memicu terjadinya biosintesis asam arakidonat. Asam arakidonat ini yang akan menjadi mediator inflamasi yaitu protaglandin. Sedangkan senyawa flavonoid memiliki beberapa mekanisme kerja sebagai anti inflamasi yaitu, menghambat aktivitas siklooksigenase dan lipooksigenase, menghambat akumulasi leukosit, menghambat degranulasi neutrofil, serta menghambat histamin.¹⁶ Mekanisme lain yang dapat menghambat terjadinya inflamasi yaitu dengan cara menghambat asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dan endothelial. Hal ini akan menyebabkan kurang tersedianya substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase.¹⁹

Senyawa-senyawa bioaktif yang bersifat anti inflamasi di dalam ekstrak bawang tiwai juga diduga tidak cukup mampu untuk mengurangi inflamasi. Hal ini ditunjukkan dari pemberian dosis ekstrak bawang tiwai pada dosis 140 mg/kg BB & 280 mg/kg BB yang menunjukkan katagori inflamasi parah dengan nilai skor *gingival index* 3. Faktor lain yang diduga mempengaruhi efek anti inflamasi adalah dosis ekstrak yang digunakan. Semakin meningkatnya dosis ekstrak yang digunakan dalam suatu penelitian maka akan meningkat pula aktivitas kerja obatnya.⁷ Dalam penelitian ini juga membuktikan bahwa semakin besar dosis yang digunakan yaitu 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB dan 560 mg/kg BB maka semakin besar efek anti

inflamasinya yang bisa dilihat dari skor yang dihasilkan.

SIMPULAN

Memiliki efek pada dosis 560 mg/kgBB terhadap nilai *gingival index* dari pemberian ekstrak bawang tiwai (*Eleutherine americana Merr*) pada keadaan klinis gingiva yang dilihat dari *gingival index* pada tikus yang mengalami periodontitis paska diinduksi *Porphyromonas gingivalis* dan ligature

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman Yogyakarta sebagai penyedia bakteri *Porphyromonas gingivalis*, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman Samarinda sebagai penyedia sediaan ekstrak bawang tiwai (*Eleutherine americana Merr*) dan sebagai tempat pelaksanaan penelitian, dan semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina Setiawat. "The inhibition of *Typhonium flagelliforme* Lodd. Blume leaf extract on COX-2 expression of WiDr colon cancer cells" 2016. February Elsevier Nomor: 2221-1691, DOI: 10.1016/j.apjtb.2015.12.012. Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine.
- Bellik, Yuva, et al. *Review : Molecular Mechanism Underlying Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Activities of Phytochemicals An Update Molecules*. 2013; Vol. 18 : 322-353.
- Carranza, F.A. *Clinical Periodontology*, 10th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia. 2006
- Clerehugh V, Tugnait A, Genco RJ. Role of Antimicrobial Therapy. Dalam: *Periodontology At A Glance*. Oxford: WileyBlackwell. 2009; hlm: 46-7
- Depkes RI. *Suplemen I Farmakope Indonesia*, Edisi Keempat, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 2009.
- Effendi, M. *Pemanfaatan Sistem Pengobatan Tradisional (Batra) di Puskesmas*. Surabaya: FISP-UNAIR. 2013.
- Hardy R. J., Slamet., Kamilla L. *Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Bawang Dayak (Eleutherine Americana L. Merr) Terhadap Stabilisasi Membran Sel Darah Merah*. Pontianak : Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Pontianak. 2019.
- Hokltfreter B, Albandar JM, Dietrich T, dkk. *Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies*. *Journal of clinical periodontology*. 2015. Vol.42, : 407 – 412
- Jachak, Sanjay M., Gautam, Raju, Selvam, C., Madhan, Himanshu Srivastava, and Khan, Taj. *Anti-inflammatory, cyclooxygenase inhibitory and antioxidant activities of standardized extracts of *Tridax procumbens* L.*. *Fitoterapia*. 2010.
- Kumar P, Ansari SH, Ali J. *Herbal remedies for the treatment of periodontal disease - a patent review*. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2009;3(3):221.228.doi:10.2174/187221109789105603

11. Laksmiawati, D.R., Rani, S.R. *Effect of bawang tiwai (eleutherine bulbosa (mill.) urb.) ethanol extract on monosodium urate-induced rat hind paw inflammation*. Jakarta: Presented paper at international journal "Metabolomics Application for Medicinal Plant Standardization". 2015.
12. Le, M.H., Do, T.T.H., Phan, V.K., Chau, V.M., Nguyen, T.H.V., Nguyen, X.N., Bui, H.T., Pham, Q.L., Bui, K.A., Kim, S.H., Hong, H.-J., Kim, S., Koh, Y.-S., Kim, Y.H. *Chemical Constituents of the Rhizome of Eleutherine Bulbosa and Their Inhibitory Effect on the Pro-Inflammatory Cytokines Production in Lipopolysaccharide Stimulated Bone Marrow-Derived Dendritic Cells*. Bull. Korean Chem. 2013; Soc. 34, 633–636.
13. Mierza, Vriezka, Suryanto, Dwi, dan Nasution, M. Pandapotan. *Skrining dan Uji Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Umbi Bawang Sabrang (Eleutherine palmifolia Merr.)*, Prosiding Seminar Nasional Biologi. Medan : USU Press. 2011.
14. Nascimento, M.S., Vieira, J.M.S., Malheiros, L.C.S., Junior, J.O.C. Silva, Rodrigues, L.C.S., and Barbosa, W.L.R. *Characterisation of Isoeleutherin In Aqueous Extract of Eleutherine plicata Herb, Iridaceae, Active Against Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar In Vitro*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2012; Vol. 3, No. 4 : 1096-1100.
15. Newman, M.G., Takei, H.H. and Klokkevold, P.R. *Clinical Periodontology*, W.B. Saunders Co. 2012. 744 – 745.
16. Nijveldt, R. J., Van Nood, E. L. ., Van Hoorn, D. ., Boelens, P. ., Van Norren, K., & Van Leeuwen, P. *Flavonoids: A Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications*. The American Journal of Clinical Nutrition. 2001. 74(4), 418–425.
17. Pei, X., Ouyang, X., He, L., Cao, C., Luan, Q., Sudan, R. (2015). *A 4-year prospective study of the progression of periodontal disease in a rural Chinese population*. Journal of Dentistry. 2015; Vol.43 : 192 - 200.
18. Pratiwi, Dina, Wahdaningsih, Sri, and Isnindar. *The Test of Antioxidant Activity from Bawang Mekah Leaves (Eleutherine americana Merr.) Using DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) Method*. Traditional Medicine Journal. 2013; Vol. 18, No. 1 : 9-16.
19. Robinson, T. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, Edisi VI, Hal 191-216, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung. 1995.
20. Santangelo, Carmela, Vari, Rosaria, Scaccocchio, Beatrice, Benedetto, Roberta Di, Filesi, Carmela, and Masella, Robert. *Polyphenols, Intracellular Signaling and Inflammation*. Ann Ist Super Sanita. 2007; Vol. 43, No. 4 : 394-405.
21. Sinatra RS, Jahr JS, Watkins-Pitchford JM. *The Essence of Analgesia and Analgesics*. Cambridge: Cambridge University Press. 2011; p. 229-231.
22. Siswanto Eka Syamsul. *Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Umbi Bawang Tiwai (Eleutherine Bulbosa (Mill) Urb Pada Mencit Putih Jantan (Mus Musculus)*. Samarinda: Akademi Farmasi Universitas Mulawarman. 2016.
23. Susilawati, I.D.A. *Induksi Porphyromonas gingivalis terhadap Aktivitas Kolagenolisis*

- Netrofil pada Kolagen Tipe IV (Studi in vitro Mekanisme Kolagenolisis Plak aterosklerotik).*
Tidak Diterbitkan. Disertasi. Malang: Program Pascasarjana Universitas Brawijaya.2008.
24. Wahyukundari, M,A. *Perbedaan Kadar Matrix Metalloproteinase-8 Setelah Scaling Dan Pemberian Tetrasiklin Pada Penderita Periodontitis Kronis.* Jurnal PDGI. 2009; 58(1): 34-40