
DAYA HAMBAT GEL PROPOLIS DARI SULAWESI SELATAN TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

Asdar^{*}, Hetty Noveiliga Cindrakori^{**}

^{*}Bagian Periodontologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

^{**}Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

KATA KUNCI

Anti bacterial, propolis gel, *Porphyromonas gingivalis*, periodontal disease

Anti bakteri, propolis gel, *Porphyromonas gingivalis*, penyakit periodontal

ABSTRAK

Background : Periodontal disease is caused by various factors. Bacterial deposit plays an important role against the occurrence of periodontal disease. One of the bacteria that contribute to the occurrence of periodontal disease is *Porphyromonas gingivalis*. Propolis is a natural substance contains antibacterial properties which are different depends on the type of propolis. Propolis has been used for the treatment of aphthous ulcer, candidiasis, gingivitis, periodontitis, and pulpitis. **Purpose** : The purpose of the study is determine propolis gel *Trigona sp* inhibition from South Sulawesi on the growth of *Porphyromonas gingivalis*. **Methods** : This research is an experimental laboratories. Inhibition test performed a diffusion method using propolis and metronidazole gel. Inhibition zone of propolis and metronidazole gel against *Porphyromonas gingivalis* were measured using calipers after incubation 1x24 hours, 2x24 hours, and 3x24 hours. **Result** : The zone of propolis gel and metronidazole gel inhibition against *Porphyromonas gingivalis* observed in 1x24 hours, 2x24 hours, 3x24 hours. Propolis gel consecutive are 6.17±0.48 mm, 5.76±0.55 mm, 5.23±0.32 mm, whereas metronidazole gel consecutive are 13.68 ± 1.66, 13.94 ± 2.03, 12.90 ± 1.96 mm, and the difference of both inhibition zone based on time 1x24 hours, 2x24 hours, 3x24 hours are 7.51, 8.18, 7.66 mm. **Conclusion**: South Sulawesi propolis gel have inhibitory effect on the growth of *P. gingivalis* bacteria. While the inhibition zone of South Sulawesi propolis gel is smaller than Metronidazole gel.

Latar belakang : Penyakit periodontal disebabkan oleh berbagai faktor, deposit bakteri berperan penting terhadap terjadinya penyakit periodontal. Salah satu bakteri yang berperan terhadap terjadinya penyakit periodontal ialah *Porphyromonas gingivalis*. Propolis merupakan bahan alami yang memiliki sifat antibakteri. Khasiat antibakteri pada propolis berbeda bergantung pada jenis propolis. Propolis telah digunakan untuk pengobatan aphthous ulcer, kandidiasis, gingivitis, periodontitis, dan pulpitis. **Tujuan** : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui daya hambat propolis *Trigona sp* dalam bentuk gel terhadap pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*. **Metode** : Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium. Uji daya hambat dilakukan dengan metode difusi menggunakan bahan uji propolis gel dan metronidazole gel. Zona daya hambat propolis gel terhadap *Porphyromonas gingivalis* diukur menggunakan jangka sorong setelah inkubasi 1x24, 2x24, dan 3x24 jam. **Hasil** : zona daya hambat propolis gel terhadap *Porphyromonas gingivalis* dalam pengamatan 1x24, 2x24, 3x24 jam berturut-turut 6.17±0.48, 5.76±0.55, 5.23±0.32 mm, sedangkan zona daya hambat metronidazole gel terhadap *Porphyromonas gingivalis* dalam pengamatan 1x24 jam, 2x24 jam, 3x24 jam berturut-turut 13.68±1.66, 13.94±2.03, 12.90±1.96 mm. Adapun selisih rerata diameter zona daya hambat antara propolis gel dan metronidazole gel pada waktu pengamatan 1x24, 2x24, 3x24 jam

berturut-turut 7.51, 8.18, 7.66 mm. **Simpulan** : Propolis gel dari Sulawesi Selatan memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *P. gingivalis*. Sementara zona hambat propolis gel dari Sulawesi Selatan lebih kecil dibanding daya hambat Metronidazole gel.

PENDAHULUAN

Di Indonesia penyakit periodontal menduduki urutan kedua utama yang masih merupakan masalah di masyarakat.¹ Penyakit yang menyerang gingiva dan jaringan pendukung gigi ini merupakan penyakit infeksi yang serius dan apabila tidak dilakukan perawatan yang tepat dapat mengakibatkan kehilangan gigi.²

Penyakit periodontal dapat didefinisikan sebagai proses patologis yang mengenai jaringan periodontal. Sebagian besar penyakit inflamatif disebabkan oleh infeksi bakteri. Walaupun faktor-faktor lain juga dapat mempengaruhi jaringan periodontal, penyebab utama penyakit periodontal adalah mikroorganisme yang berkolonisasi di permukaan gigi.³ Penyakit periodontal dimulai dari gingivitis yang bila tidak terawat bisa berkembang menjadi periodontitis dimana terjadi kerusakan jaringan pendukung periodontal berupa kerusakan fiber, ligamen periodontal dan tulang alveolar. Beberapa kelainan sistemik juga dapat berpengaruh terhadap jaringan periodontal, tetapi faktor sistemik tanpa invasi dari plak bakteri tidak dapat menjadi pencetus terjadinya periodontitis.⁴ Mikroorganisme yang berperan penting dalam terjadinya penyakit periodontal adalah *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Bacteroides forsythus* (Bf), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Capnocytophaga spp* (C.sp), *Campylobacter rectus* (Cr). Masing-masing bakteri memiliki faktor virulensi (komponen dari struktur sel, eksotoksin dan endotoksin) berkaitan dengan proses penyakit periodontal. Bakteri dan produknya merangsang pembengkakan yang menghasilkan mediator proinflamasi seperti sitokin dan prostaglandin yang merusak jaringan periodontal.⁵

Porphyromonas ginigvalis adalah bakteri anaerob Gram negatif yang berada dalam rongga mulut yang terlibat dalam patogenesis periodontitis suatu inflamasi penyakit yang menghancurkan jaringan penyangga gigi yang akhirnya dapat menyebabkan kehilangan gigi. Beberapa penelitian mengenai *Porphyromonas gingivalis* sebagai periodontopatogen telah memberikan informasi dalam hal filogenetik serta kriteria proteomik yang dapat melebihi bakteri lainnya, seperti *Bacteroides fragilis* dan *Bacteroides thetaiotaomicron* sebagai bakteri anaerob utama, dan merupakan patogen oportunistik dalam bidang kedokteran gigi. *Porphyromonas gingivalis* merupakan salah satu etiologi periodontitis kronis yang terjadi pada orang dewasa dan merupakan

komponen penting dari mikrobiota dalam rongga mulut dan dapat berkolonisasi pada epitel rongga mulut dan juga menyebabkan terjadinya resorpsi tulang alveolar.⁶

Untuk mengatasi masalah kesehatan gigi dan mulut serta penyakit periodontal, banyak peneliti telah melakukan penelitian mengenai obat-obatan alami. Beberapa tanaman herbal yang dapat digunakan untuk terapi periodontitis adalah *Aloe vera*, *Allivum sativum*, *Acacia catechu*, *Syzygium aromaticum*, *Piper cubeca*, *Mikania glomerata*, *Drosera peltata*, *Helichrysumitalicum*, serta *propolis*.⁷

Menurut Lofty telah banyak dilakukan penelitian dengan memanfaatkan bahan alam yang bertujuan untuk menghasilkan obat yang mempunyai efek samping yang tidak merugikan, salah satunya adalah propolis.⁸ Propolis berasal dari bahasa Yunani, yaitu *pro* berarti pertahanan dan *polis* berarti kota, sehingga propolis dapat diartikan sebagai pertahanan kota.⁹ Penggunaan propolis di bidang kedokteran gigi baru dilaporkan beberapa tahun terakhir. Hasilnya menunjukkan bahwa propolis dapat digunakan sebagai salah satu bahan pengobatan alternatif.¹⁰

Khasiat propolis adalah sebagai antibakteri yang mana telah banyak penelitian yang dilakukan. Namun, bentuk kimia propolis sangat berbeda menurut iklim dan lingkungan. Sehingga bentuk propolis sebagai obat juga berbeda, dan khasiatnya

sebagai antibakteri yang dikumpulkan dari beberapa daerah juga berbeda.¹¹

Penelitian terhadap propolis telah banyak dilakukan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dan hasilnya menunjukkan bahwa propolis memiliki beberapa aktivitas biologis dan farmakologis antara lain bersifat antibakteri baik terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Aktivitas antibakteri propolis yang sangat bervariasi ini lebih disebabkan komposisi dari propolis yang digunakan. Komposisi propolis sangat dipengaruhi oleh jenis dan umur tumbuhan, iklim, dan waktu dimana propolis tersebut diperoleh.¹²

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sifat antibakteri dari propolis tidak hanya disebabkan karena senyawa tunggal, tetapi karena efek sinergis dari beberapa senyawa yang ada dan memiliki daya antibakteri, yaitu flavonoid, flavon, tannin, asam ferulat, ester asam fenol, terpenoid, asam sinamat, dan berbagai ester asam kafeat. Sifat antibakteri yang dimiliki propolis menjadi salah satu pertimbangan untuk menggunakan propolis sebagai bahan antibakteri.¹³

Propolis tidak dapat digunakan sebagai bahan baku dan harus dipurifikasi lewat proses ekstraksi dengan zat pelarut. Campuran ekstrak dengan etanol sangat cocok untuk mendapatkan ekstrak propolis yang kaya dengan komponen polifenol. Suatu penelitian yang dilakukan oleh Tosi *et al* menerangkan bahwa zat pelarut yang dicampurkan ke dalam ekstrak propolis dapat

mempengaruhi potensinya sebagai antimikroba.¹¹

Propolis yang telah diekstrak memiliki kandungan aktif saponin yang bersifat sebagai surfaktan sehingga mampu melarutkan lemak yang merupakan salah satu struktur dinding biofilm. Sehingga dapat melepaskan ikatan sel biofilm *Porphyromonas gingivalis*.¹³ Menurut studi Koo *et al* kandungan propolis yaitu apigenin dan tt-farnesol menyebabkan penurunan jumlah polisakarida dalam biofilm mikroorganisme. Apigenin dan tt-farnesol akan mempengaruhi salah satu polisakarida dalam biofilm yang berfungsi untuk perlekatan pada permukaan sel, sehingga akan menghentikan pembentukan biofilm.¹⁴

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain penelitian *posttest only control group design* yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penelitian uji daya hambat ini dilakukan dengan menggunakan bahan uji propolis gel terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis*.

Propolis yang digunakan ialah propolis yang berasal dari lebah madu *Trigona sp.* yang berasal dari Sulawesi Selatan. Propolis diekstraksi dengan metode maserasi, adapun tahap ekstraksi yang dilakukan ialah propolis didinginkan di dalam refrigerator kemudian dimasukkan ke dalam oven selama tiga hari

dengan suhu 40°C, selanjutnya propolis dilarutkan ke dalam larutan etanol 70% dan didiamkan selama 48 jam, kemudian dilakukan penyaringan. Tahap berikutnya adalah pembuatan propolis dalam bentuk gel. Adapun tahapannya yang pertama pembuatan basis gel dengan cara Hydroxyethylcellulose (HEC) didispersikan dalam air suling dan ditambahkan trietanolamin, propylene glycol, dan nipagin sambil diaduk dalam lumping hingga membentuk massa gel dan disimpan dalam wadah kaca agar terlindung dari cahaya. Pembuatan sediaan propolis gel 10% dilakukan dengan cara 10 gram propolis hasil ekstraksi ditambahkan ke dalam basis gel HEC sambil diaduk di lumpang hingga membentuk massa gel 10% dan disimpan dalam wadah kaca terlindung cahaya.

Uji daya hambat dilakukan dengan cara difusi agar, yaitu dengan melakukan swab biakan bakteri di atas medium agar dengan kontrol positif menggunakan metronidazole gel. Tahapan uji daya hambat yang dilakukan dengan mengoleskan/ swab biakan bakteri *Porphyromonas gingivalis* diatas permukaan medium agar pada masing-masing 3 buah cawan petri yang berisi medium *Mueller Hinton Agar* (MHA), selanjutnya menanamkan 2 buah paper disk yang sebelumnya telah dicelupkan pada propolis gel dan metronidazole gel ke masing-masing 3 buah cawan biakan tersebut, dan diinkubasi dengan suhu 37°C selama 3x24 jam dengan pengamatan 1x24 jam, 2x24 jam, 3x24 jam.

Pengukuran zona hambat dilakukan dengan menggunakan jangka sorong dengan satuan millimeter (mm).

Data yang telah diperoleh setelah pengamatan dianalisis dengan menggunakan uji statistik *independent sample t-test* untuk melihat perbedaan diameter zona daya hambat antara propolis gel dan metronidazole gel pada pengamatan 1x24 jam, 2x24 jam, 3x24 jam. Kemudian untuk uji normalitas digunakan uji Shapiro-Wilk, kemudian dilakukan uji statistik Repeated Anova untuk melihat perbedaan zona daya

hambat akibat penurunan yang terjadi pada waktu pengamatan 1x24 jam, 2x24 jam, dan 3x24 jam.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Zona daya hambat dalam penelitian ini diukur dengan satuan millimeter (mm). Adapun, daya hambat diukur setelah perlakuan diberikan (*posttest*). Pengamatan zona daya hambat diukur tiga kali, yaitu pada pengamatan 1x24 jam, 2x24 jam, dan 3x24 jam.

Tabel 1. Perbedaan rata-rata diameter zona hambat (mm) berdasarkan waktu pengamatan pada masing-masing kelompok intervensi

| Intervensi | n (%) | Diameter Zona Daya Hambat (mm) | | | p-value |
|-------------------|----------|---|---|---|---------|
| | | Pengamatan 1 x 24 jam (Mean ± SD) | Pengamatan 2 x 24 jam (Mean ± SD) | Pengamatan 3 x 24 jam (Mean ± SD) | |
| Propolis gel | 3 (50%) | 6.17 ± 0.48 ^a | 5.76 ± 0.55 ^a | 5.23 ± 0.32 ^a | 0.111* |
| Metronidazole gel | 3 (50%) | 13.68 ± 1.66 ^a | 13.94 ± 2.03 ^a | 12.90 ± 1.96 ^a | 0.270* |
| Total | 6 (100%) | 9.93 ± 4.25 | 9.85 ± 4.67 | 9.06 ± 4.38 | |

^aNormality test: Shapiro-Wilk test: $p > 0.05$; data distribution is normal

*Repeated Anova test: $p > 0.05$; not significant

Tabel 1 memperlihatkan perbedaan rata-rata diameter zona hambat (mm) berdasarkan waktu pengamatan pada masing-masing kelompok intervensi, yaitu propolis gel dan metronidazole gel. Hasil penelitian memperlihatkan diameter zona daya hambat propolis gel pada pengamatan 24 jam pertama mencapai 6.17 mm. Namun, zona daya hambat ini mengalami penurunan pada pengamatan kedua hingga pengamatan 24 jam ketiga. Terlihat pada pengamatan 24 jam

kedua, zona daya hambat propolis rata-rata hanya mencapai 5.76 dan pada pengamatan 24 jam ketiga, zona daya hambat kembali menurun menjadi 5.23 mm. Akan tetapi, berdasarkan hasil uji statistik Repeated Anova, perbedaan zona daya hambat akibat penurunan yang terjadi pada waktu pengamatan 1 x 24 jam, 2 x 24 jam, dan 3 x 24 jam tidak bermakna secara statistik atau dengan kata lain diameter zona daya hambat dapat dikatakan sama secara statistik. Ini

diperlihatkan dari nilai $p:0.111$ atau $p>0.05$. Hal yang berbanding terbalik diperlihatkan pada intervensi metronidazole gel pada pengamatan 24 jam pertama ke 24 kedua, di mana diameter zona daya hambat justru mengalami peningkatan, dari 13.68 mm menjadi 13.94 mm. Namun, pada pengamatan 24 jam ketiga, diameter zona daya hambat mengalami penurunan menjadi 12.90 mm. Hasil uji statistik juga memperlihatkan nilai $p:0.270$ ($p>0.05$), yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata diameter zona daya hambat (mm) antara pengamatan 24 jam pertama, kedua, maupun ketiga pada kelompok metronidazole gel.

Penelitian ini menggunakan uji parametrik, yaitu Repeated Anova (tabel 1) dan Independent sample t-test (tabel 2), karena syarat uji parametrik dalam penelitian ini terpenuhi. Syarat uji parametrik adalah distribusi data harus normal. Distribusi data dalam penelitian ini diuji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk yang diperlihatkan pada tabel 1 dan hasilnya didapatkan nilai $p>0.05$ pada seluruh kelompok data dalam penelitian ini atau dengan kata lain, distribusi data normal. Dengan demikian, uji parametrik dapat digunakan.

Tabel 2. Perbedaan rata-rata diameter zona hambat (mm) antara propolis gel dan metronidazole gel pada waktu pengamatan 1 x 24 jam, 2 x 24 jam, dan 3 x 24 jam

| Intervensi | Diameter Zona Daya Hambat (mm) | | | | | |
|-------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | Pengamatan 1 x 24 jam | | Pengamatan 2 x 24 jam | | Pengamatan 3 x 24 jam | |
| | (Mean±SD) | <i>p-value</i> | (Mean ± SD) | <i>p-value</i> | (Mean ± SD) | <i>p-value</i> |
| Propolis gel | 6.17 ± 0.48 | | 5.76 ± 0.55 | | 5.23 ± 0.32 | |
| Metronidazole gel | 13.68 ± 1.66 | 0.002* | 13.94 ± 2.03 | 0.003* | 12.90 ± 1.96 | 0.003* |
| Selisih | 7.51 | | 8.18 | | 7.66 | |
| (95%CI) | (4.72-10.29) | | (4.80 - 11.55) | | (4.64 - 0.86) | |
| Total | 9.93 ± 4.25 | | 9.85 ± 4.67 | | 9.06 ± 4.38 | |

*Independent sample t-test: $p<0.05$; significant

Tabel 2 memperlihatkan perbedaan rata-rata diameter zona daya hambat (mm) antara propolis gel dan metronidazole gel pada waktu pengamatan 1 x 24 jam, 2 x 24 jam, dan 3 x 24 jam. Hasil penelitian memperlihatkan secara keseluruhan, diameter zona daya hambat metronidazole

gel lebih tinggi daripada propolis gel, baik pada pengamatan 24 pertama, kedua, maupun ketiga. Pada pengamatan 24 jam pertama, terlihat diameter zona daya hambat metronidazol gel mencapai 13.68 mm, sedangkan propolis 6.17 mm, terdapat selisih sebesar 7.51 mm. Pada pengamatan 24 jam

kedua, diameter zona daya hambat propolis gel hanya mencapai 5.76 mm, sedangkan metronidazole gel mencapai 13.94 mm. Hal ini juga menimbulkan perbedaan selisih sebesar 8.18 mm. Adapun, pada pengamatan 24 jam ketiga, diameter zona daya hambat metronidazole gel sebesar 12.90 mm, namun propolis gel hanya mencapai 5.23 mm. Hasil uji statistik independent sample t-test memperlihatkan nilai $p < 0.05$ pada pengamatan 24 jam pertama, kedua, maupun ketiga. Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan diameter zona daya hambat antara gel propolis dan gel metronidazole pada pengamatan 24 jam pertama, kedua, dan ketiga.

Dari hasil penelitian ini tampak bahwa secara *in vitro* propolis gel dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Namun dari hasil penelitian ini juga ditunjukkan bahwa daya hambat propolis gel terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis* lebih kecil dibandingkan dengan metronidazole gel pada pengamatan 24 jam pertama, kedua, dan ketiga. Telah diketahui bersama bahwa Metronidazole adalah salah satu obat antimikroba sintetik yang efektif terhadap bakteri anaerob, termasuk *P. gingivalis* dan *Prevotella intermedia*.¹⁵

Kecilnya daya hambat propolis gel terhadap bakteri *P. gingivalis* pada penelitian ini boleh jadi disebabkan oleh variasi karakter lokal Propolis Trigona Sp yang berasal dari Sulawesi Selatan. Aktivitas antibakteri propolis yang sangat bervariasi ini lebih

disebabkan komposisi dari propolis yang digunakan. Komposisi propolis sendiri sangat dipengaruhi oleh jenis dan umur tumbuhan, iklim, dan waktu di mana propolis tersebut diperoleh.^{16,17}

Beberapa penelitian yang menggunakan propolis sebagai bahan untuk uji daya hambat yang dilakukan oleh Poedjiono dkk menunjukkan bahwa ekstrak propolis *Apis mellifera* 12,38% memiliki kemampuan menghambat biofilm *Porphyromonas gingivalis* lebih tinggi daripada *Chlorhexidine gluconate* 0,2%,¹³ sementara penelitian yang dilakukan oleh Agarwal dkk menunjukkan bahwa ekstrak propolis China dengan rentang konsentrasi 0,1 – 0,0125 µg/ml dapat menghambat bakteri *Porphyromonas gingivalis*.¹⁸ Aktivitas antimikroba pada konsentrasi 0,1 µg/ml, 0,05 µg/ml, 0,025 µg/ml, 0,0125 µg/ml zona daya hambat yang terbentuk berturut-turut ialah 25 mm, 21 mm, 20 mm, 18 mm, sedangkan pada konsentrasi 0,1 – 0,025 µg/ml dapat menghambat bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Aktivitas antimikroba pada konsentrasi 0,1 µg/ml, 0,05 µg/ml, 0,025 µg/ml zona daya hambat yang terbentuk berturut-turut ialah 14 mm, 12 mm, 11 mm.¹⁸

Kandungan flavonoid pada propolis memiliki aktivitas antibakteri melalui hambatan fungsi DNA bakteri sehingga kemampuan replikasi dan translasi bakteri dihambat. Aktivitas biologis senyawa flavonoid pada propolis terhadap bakteri bekerja dengan merusak

membran sitoplasma dari bakteri. Pada penelitian yang dilakukan Hegazi dkk propolis memiliki efek antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Eschericia coli*, dan *Candida albicans*, efek anti bakteri dari propolis berbeda-beda dan tergantung pada daerah asal propolis. Menurut Takasi et al efek antimikroba yang ditimbulkan oleh propolis dengan cara mencegah pembelahan sel, serta propolis juga dapat merusak membran sitoplasma dan dinding sel yang menyebabkan bacteriolysis parsial dan menghambat sintesa protein. Mekanisme kerja propolis sangat kompleks sehingga tidak dapat dibuat bentuk klasik sebagai antibiotik.¹¹

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan bahwa:

1. Propolis gel *Triogona sp* yang berasal dari Sulawesi Selatan memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *P. gingivalis*.
2. Daya hambat propolis gel *Trigona Sp* dari Sulawesi Selatan lebih kecil dibanding daya hambat Metronidazole gel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI. Jawa Timur dalam angka. Laporan Survey Kesehatan Rumah Tangga; 1996. 52-54.
2. Carranza FA, Newman MG. Clinical Periodontology. 11th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2012. 41.
3. Fedi PF, Vernino AR, Gray JL. Silabus periodonti. Alih bahasa: drg. Amaliya. Jakarta: EGC; 2000. 13.
4. Wahyukundari MA. Perbedaan kadar Matrix Metalloproteinase-8 setelah *scaling* dan

- pemberian tetrasiklin pada penderita periodontitis kronis. JURNAL PDGI; 2009; 58(1); 1-6.
5. Kesic L, Petrovic M, Obradovic R, Pejcic A. The importance of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in etiology of periodontal disease – mini review. Acta Medica Medianae; 2009; 48(3); 35-7.
 6. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis* : Major Periodontopathic Pathogen Overview. Journal of Immunology Research; 2014; 1-8.
 7. Neelufar SS, Prasanna KR, Joshna A, Lakshmi ST. Effect of herbs on periodontitis – a serious gum infection. International Journal of Pharmacology Research; 2014; 4(1); 17-22.
 8. Lofty M. Biological activity of bee propolis in health and disease. Asian Pasific Journal of Cancer Prevention; 2006.
 9. Ghilsalberti EL. Propolis : a review. Bee world; 1979; 59-84.
 10. Sabir A. Respons inflamasi pada pulpa gigi tikus setelah aplikasi ekstrak etanol propolis (EEP). Maj. Ked. Gigi. (Dent. J); 2005; 38(2); 77-83.
 11. Susilo B, Mertaniasih NM, Koendhori EB, Agil M. Komposisi kimiawi dan aktivitas antimikroba propolis dari Malang Jawa Timur. J. Penelit. Med. Eksakta.; 2009; 8(1); 23-30.
 12. Sabir A. Aktivitas antibakteri flavonoid propolis *Trigona sp* terhadap bakteri *Streptococcus mutans (in vitro)*. Maj. Ked. Gigi. (Dent. J); 2005; 38(3); 135-141.
 13. Poedjiono E, Subiyanto A, Widjiastuti I. Efektivitas ekstrak Propolis 12,38% dan *Chlorhexidine gluconate* 0,2% terhadap biofilm *Porphyromonas gingivalis*. Conservative Dentistry Journal; 2014; 4(2); 11-4.
 14. Koo H, Hayacibara MF, Schoel BD. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm accumulation and polysaccharide production by apigenin and tt-farnesol. Antimicro Chemo J; 2003; 52(5); 782-89.
 15. Ciancio S and Mariotti A. Antiinfective Therapy, in: MG Newman, HH Takei, FA Carranza, editors. *Carranza's Clinical Periodontology*, 11th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2012. pp: 482 – 491
 16. Hill R. Propolis: the natural antibiotic. 6th ed. Wellingborough: Thorsons Publishers Limited; 1981. p. 10-21.

17. Chen Y. Apiculture in China. 1st ed. Agricultural Publishing House; 1993. p. 96–7.
18. Agarwal G, Vemanaradhya GG, Mehta DS. Evaluation of chemical composition and efficacy of Chinese propolis extract on *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* : An *in vitro* study. Contemporary Clinical Dentistry; 2012; 3(3); 256-261.
19. Pejcic A, Ljiljana K, Obradovic R, Mirkovic D. Antibiotics in the management of periodontal disease. Scientific Journal of the Faculty Medicine in Nis; 2010; 27(2); 85-92.