

Jurnal

**KEDOKTERAN GIGI**

Universitas Padjadjaran

*Volume 34, Edisi 3, Desember 2022*

<http://jurnal.unpad.ac.id/jkg>



Publikasi resmi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran  
Berafiliasi dengan Persatuan Dokter Gigi Indonesia

## Chief Editor

- Dr. Arief Cahyanto, MT., Ph.D, Scopus ID= 55532851800; Department of Dentistry Material Science and Technology, Faculty of Dentistry, Padjadjaran University, Indonesia, Indonesia

## Handling Editor

- Dr Dudi Aripin, drg, SpKG, SubspKR(K), Scopus ID= 57193563781; Department of Conservative Dentistry, Faculty of Dentistry Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Prof. Dr. Nina Djustiana, drg, MKes, Scopus ID= 57189578833; Department of Dental Materials, Science, and Technology, Faculty of Dentistry Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Dr Anne Agustina Suwargjani, drg, MKM, Scopus ID= 57203020093; Department of Dental Public Health, Faculty of Dentistry Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Fidya Meditia Putri, drg., M.Epid., Orcid ID= 57203020093; Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Elfira Megasari, drg., Sp.KG(K), Scopus ID= 57197704977; Departemen Konservasi Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

## Editorial Board

- Dr. Rasmi Rikmasari, drg, Sp.Pros., Subsp. OGST(K), Scopus ID= 57191990083; Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Padjadjaran University, Indonesia, Indonesia
- Zulia Hasratiningsih, drg, MDSc, Scopus ID= 37045476800; Department of Dentistry Technology and Materials Science, Faculty of Dentistry, Padjadjaran University, Indonesia
- Tadeus Arufan Jasrin, drg., MM, Sinta ID= 6018614; Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

- Dr. Meirina Gartika, drg., Sp.KGA, K-PKOA., Sinta ID= 6021106; Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia, Indonesia
- Abel Tasman Yuza, drg., Sp.BM., Sinta ID= 6646272; Departemen Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Anna Muryani, drg., Sp.KG(K), Scopus ID= 57197813097; Departemen Konservasi Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Dr. Nanan Nur'aeny, drg., Sp.PM., Subsp.Nonin(K), Scopus ID= 57222990248; Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Padjadjaran University, Indonesia
- Gita Gayatri, drg., Sp.Ort., Subsp.DDTK(K), Sinta ID: 6131960, Departemen Ortodonti, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia, Indonesia
- Farina Pramanik, drg., Sp.RKG. Subsp. Rad.P(K), MM., Sinta ID= 6022398; Departemen Radiologi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Dyah Nindita Carolina, drg., Sp.Perio., Subsp.RPID(K), Sinta ID= 6646431; Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia, Indonesia
- Anggun Rafisa, drg., M.KM., Sinta ID= 6752982; Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia, Indonesia
- Elfira Megasari, drg., Sp.KG(K), Scopus ID= 57197704977; Departemen Konservasi Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

## Managing Editor, Layout, and Language

- Siti Mariam, Unit Publikasi Ilmiah, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Aphroditta Denaindra Syafari, Universitas Padjadjaran
- Hari Muhdori, Unit Publikasi Ilmiah, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

## INDEXING & PARTNERSHIP



00602516

Statistik Pengunjung



Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran dilisensikan di bawah Creative Commons Attribution 4.0 International License

PUBLICATION ETHICS

REVIEW GUIDELINES

AUTHOR GUIDELINES

SCREENING FOR PLAGIARISM

COPYRIGHT TRANSFER FORM

AUTHOR FEES

ONLINE SUBMISSION

ACCOLADE



MAPS



VISITORS



TEMPLATE FOR AUTHORS



RECOMMENDED APPS



**Volume 34, No. 3, Desember 2022**

**Laporan Penelitian dan Laporan Kasus**

177-184

**Tipe visibilitas foramen mental dengan canalis mandibularis pada radiograf panoramik berdasarkan usia dan perbedaan jenis kelamin**

*Larasati Taqulia Hadad, Dominica Dian Saraswati Sumantri, Dian Lesmana*

185-193

**Uji antibakteri ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) terhadap *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans***

*Zahara Meilawaty, Amandia Dewi Permana Shita, Rendra Christedy Prasetya, Agustin Wulan Suci Dharmayanti, Rido Tri Andika Firdyansyach, Dhea Ayu Dewanti*

193-201

**Potensi katekin daun gambir (*Uncaria gambier roxb.*) sebagai agen pembekuan darah pasca ekstraksi gigi**

*Andra Laras Apriliana, Anggita Kusnanda Nurisma, M. Ryan Maulana2, Sukma Fatimah Azzahra, Hidayati*

202-207

**Perbedaan kadar tumor necrosis factor-alpha dalam darah vena pada pasien dengan periodontitis apikalis dan pulpa normal**

*Meiny Faudah Amin, Taufiq Ariwibowo, Mutiara Risa Anggriani*

208-215

**Efek pemberian astaxanthin (*Haematococcus pluvialis*) terhadap ukuran diameter pada model ulkus traumatikus**

*Anastasia Natasa Aripin, Dwi Andriani, Meinar Nur Ashrin*

216-225

**Pola kehilangan gigi berdasarkan klasifikasi Kennedy serta penyebab utama kehilangan gigi pada rahang atas atau rahang bawah usia dewasa muda**

*Gina Ayu Puspitasari, Lisda Damayanti, An-Nissa Kusumadewi*

226-232

**Perbandingan efektivitas lidokain spray 10% dan 15% untuk mengurangi nyeri saat pembukaan jahitan bedah minor**

*Hendry Rusdy, Rezky Rahmayanti*

233-242

**Tingkat pengetahuan dan pengalaman dokter gigi dalam penanganan darurat fraktur dentoalveolar**

*Refiga Andistiara, Endang Sjamsudin, Abel Tasman Yuza*

243-249

**Karakteristik fraktur palatum yang disertai fraktur dentoalveolar pada pasien trauma maksilofasial**

*Cahyono Yudianto, Endang Sjamsudin, Eka Marwansyah Oli'i*

250-258

**Perbedaan pengaruh bubuk glycine dengan erythritol terhadap kekasaran permukaan slot breket stainless steel menggunakan air polishing**

*Renold Andika Setiawan, Avi Laviana, Endah Mardianti, Ida Ayu Evangelina*

259-265

**Evaluasi hubungan perubahan sudut I-NA dengan tinggi puncak tulang alveolar empat gigi insisif rahang atas sesudah perawatan ortodonti pada kasus retraksi empat gigi anterior**

*Riri Febrinalda Ayu Evangelina, Avi Laviana, Endah Mardiat*

266-273

**Indeks karies dan asupan gizi pada anak stunting**

*Tedy Alfian Normansyah, Dyah Setyorini, Roedy Budirahardjo, Berlian Prihatiningrum, Surartono Dwiatmoko*

274-280

**Perawatan saluran akar satu kunjungan pada gigi insisivus sentral dan lateral sebagai persiapan prostetik**

*Zenita Aisah Rahmayanti, Anna Muryani*

281-288

**Keberhasilan perawatan kombinasi lesi endo-perio pada gigi insisivus sentral dengan kegoyangan derajat 3**

*Trijani Suwandi, Karina Natalie Kuntjoro*

289-294

**Multiple mucocele yang disertai pyogenic granuloma pada mukosa bibir serta penatalaksanaannya**

*Tichvy Tammama Laeli Sabilah*



## Uji antibakteri ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) terhadap *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Zahara Meilawaty<sup>1</sup>, Amandia Dewi Permana Shita<sup>1</sup>, Rendra Christedy Prasetya<sup>1</sup>,  
Agustin Wulan Suci Dharmayanti<sup>1</sup>, Rido Tri Andika Firdyansyach<sup>1</sup>,  
Dhea Ayu Dewanti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Biomedik Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia

korespondensi: [zahara.fkg@unej.ac.id](mailto:zahara.fkg@unej.ac.id)

Submisi: 18 Januari 2022; Penerimaan: 29 Desember; Publikasi online: 30 Desember 2022

DOI: [10.24198/jkg.v34i3.37875](https://doi.org/10.24198/jkg.v34i3.37875)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Prevalensi periodontitis di Indonesia masih terbilang tinggi. Data Risesdas 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1%. Periodontitis merupakan penyakit inflamasi pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik seperti *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Perawatan suportif menggunakan antibiotik, seperti *metronidazole*, diperlukan dalam perawatan periodontitis tetapi penggunaan antibiotik dapat memberikan efek samping sehingga perlu digantikan oleh tanaman herbal yang memiliki efek samping minimal, yaitu daun singkong (*Manihot esculenta crantz*). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis daya antibakteri ekstrak daun singkong terhadap *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Metode:** Jenis penelitian *in vitro experimental laboratories* dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Daun singkong yang sudah teridentifikasi di ekstrak dengan metode maserasi. Ekstrak kasar yang didapatkan kemudian dijadikan ke dalam beberapa dosis (6,25; 12,5; 25; 50; 100; dan 200 µg/mL). Kelompok dosis tersebut kemudian diuji menggunakan metode *disk diffusion* dan dibandingkan dengan kontrol positif yaitu *metronidazole* dan kontrol negatif yaitu propilen glikol. Data hasil penelitian diuji normalitasnya menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Levene test*. Selanjutnya dilakukan uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antara dua kelompok sampel. **Hasil:** Terdapat zona jernih pada sekeliling kertas cakram dengan ekstrak daun singkong dosis 200 µg/mL yang menandakan adanya hambatan pertumbuhan dari *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans*. Hasil statistik terlihat adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok ekstrak daun singkong dosis 200 µg/mL dan kontrol positif ( $p=0,009$ ) untuk *F. Nucleatum*, dan  $p=0,05$  untuk *A. actinomycetemcomitans*. **Simpulan:** Ekstrak daun singkong dapat menghambat pertumbuhan dari *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans*.

**Kata kunci:** ekstrak daun singkong; *fusobacterium nucleatum*; *aggregatibacter actinomycetemcomitans*; antibakteri

### Antibacterial effect of cassava leaves extract (*manihot esculenta crantz*) against *fusobacterium nucleatum* and *aggregatibacter actinomycetemcomitans*

#### ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of periodontitis in Indonesia is relatively high. The 2018 RISKESDAS data shows that the percentage of periodontitis cases in Indonesia is 74.1%. Periodontitis is an inflammatory disease of the periodontal tissue caused by specific microorganisms or groups of microorganisms such as *Fusobacterium nucleatum* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Supportive care using antibiotics, such as *metronidazole*, is required to treat periodontitis. However, antibiotics can have side effects, so they need to be replaced by herbal plants with minimal side effects, namely cassava leaves (*Manihot esculenta Crantz*). This study aims to analyze the antibacterial effect of cassava leaf extract against *Fusobacterium nucleatum* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Methods:** This study was an *in vitro* laboratory experimental study with a post-test only control group design. The identified cassava leaves were extracted by the maceration method. The crude extract obtained was then made into several doses. The dose group was then tested using the disk diffusion method and compared with the positive control, *metronidazole*, and the negative control, propylene glycol. The research data were tested for normality using the *Shapiro Wilk* test and the homogeneity test using the *Levene test*. Then the *Mann Whitney* test was carried out to see the difference between the two sample groups. **Results:** The results showed a clear zone around the disc paper with a 200 µg/ml dose of cassava leaf extract, which indicates the growth inhibition of *F. nucleatum* and *A. actinomycetemcomitans*. The statistical results showed a significant difference between the 200 µg/ml group and the positive control ( $p= 0,009$  for *F. Nucleatum*;  $p=0,05$  for *A. actinomycetemcomitans*). **Conclusion:** Cassava leaves extract can inhibit the growth of *F. nucleatum* and *A. actinomycetemcomitans*.

**Keywords:** cassava leaf extract; *fusobacterium nucleatum*; *aggregatibacter actinomycetemcomitans*; antibacterial

## PENDAHULUAN

Prevalensi dari periodontitis terutama di Indonesia masih terbilang tinggi. Data Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1%.<sup>1</sup> Periodontitis merupakan penyakit inflamasi pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh kelompok mikroorganisme spesifik. Penderita periodontitis mengalami kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar serta peningkatan pembentukan kedalaman poket, resesi gingiva atau keduanya.<sup>2</sup>

Penyebab utama periodontitis yaitu koloni bakteri periodontal yang ada di dalam plak dan kalkulus gigi. Plak terbentuk dari pelikel yang berasal dari protein saliva pada permukaan gigi. Pelikel kemudian menjadi tempat koloni dari bakteri, baik Gram-negatif maupun Gram-positif. Selanjutnya plak akan mengalami maturasi dan mineralisasi menjadi kalkulus.<sup>3</sup> Bakteri penyebab periodontitis umumnya merupakan mikroorganisme Gram-negatif spesifik dalam biofilm plak yang berperan dalam inisiasi dan perkembangan periodontitis seperti *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, dll.<sup>4</sup>

*Fusobacterium nucleatum* merupakan bakteri Gram-negatif anaerob obligat penyebab periodontitis dan termasuk ke dalam golongan *terriocidaceae*. Bakteri ini dapat ditemukan pada infeksi pulpa, infeksi saluran akar, infeksi pasca pencabutan, serta penyakit periodontal seperti periodontitis kronis, *necrotizing periodontal diseases* dan abses periodontal.<sup>5,6</sup> *Fusobacterium nucleatum* berperan sebagai *microbial bridge* yang memperantarai bakteri kolonisasi awal dan akhir dalam plak gigi serta berperan dalam infeksi oral dan ekstra oral.<sup>7</sup> *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* adalah bakteri *coccobacillus* Gram-negatif, anaerob fakultatif, nonmotil, dengan ukuran 0,4-1 µm, memiliki bentuk batang dengan membulat pada ujungnya, umumnya ditemukan pada plak gigi, poket periodontal, dan sulkus gingiva. *A. actinomycetemcomitans* merupakan bakteri yang istimewa, karena merupakan satu-satunya bakteri rongga mulut yang diketahui menghasilkan dua eksotoksin, yaitu *Cytolethal Distending Toxin* (CDT) dan leukotoksin yang berupa genotoksik.<sup>8,9</sup>

Pembersihan plak dan kalkulus yang mengandung bakteri periodontal, pada permukaan gigi merupakan aspek dasar perawatan periodontitis untuk menghilangkan faktor etiologi. Perawatan periodontitis perlu diberikan terapi suportif dengan menggunakan antibiotik salah satunya adalah metronidazole. Efek samping dari metronidazole ini adalah dapat menyebabkan pusing, mual, mulut kering, muncul rasa logam di mulut, reaksi alergi dan resistensi.<sup>10,11</sup> Oleh sebab itu peneliti berpikir perlu adanya senyawa alami yang dapat menggantikan penggunaan antibiotik menggunakan bahan alam seperti daun singkong.

Daun singkong memiliki banyak manfaat dalam bidang kesehatan. Daun singkong memiliki kandungan tanin, saponin dan flavonoid yang dapat berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri terhadap pertumbuhan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) diketahui dapat menghambat siklus *siklooksigenase-2* (COX-2) dan dapat menurunkan ekspresi *Matrix Metalloproteinase 8* (MMP-8) sel fibroblas gingiva pada model tikus disfungsi ovarium dan periodontitis.<sup>12,13</sup> Ekstrak daun singkong terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*.

Penelitian lain menunjukkan ekstrak daun singkong dengan konsentrasi 40, 50, 60, 70 dan 80% dapat menghambat pertumbuhan *Shigella sp.*<sup>14,15,16</sup> Hasil penelitian pendahuluan diketahui bahwa ekstrak daun singkong dengan dosis 3,125 µg/mL, 6,25 µg/mL, 12,5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL, dan 200 µg/mL dapat menghambat pertumbuhan dari *Porphyromonas gingivalis*. Oleh sebab itu, peneliti tertarik untuk menganalisis uji antibakteri ekstrak daun singkong terhadap *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans*. Tujuan penelitian menganalisis daya antibakteri ekstrak daun singkong terhadap *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

## METODE

Jenis penelitian *experimental laboratories* dengan rancangan *post test only control group design*. Daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) yang digunakan telah diidentifikasi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) UPT Balai

Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi No.B-381/IPH.6/KS.02/XI/2020.

Daun singkong diblender hingga menjadi bubuk dan diayak agar homogen. Sebanyak 357,73 gram bubuk daun singkong dimasukkan ke dalam toples dan maserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 1788,6 mL. Proses maserasi dilakukan selama 3 hari dan dilakukan pengadukan dua kali sehari. Campuran dipisahkan dari residu menggunakan *vacuum filtration* dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Hasil akhir didapatkan ekstrak kasar daun singkong 100%.<sup>17</sup>

Sampel yang digunakan terdiri dari 6 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol, menggunakan 5 kali pengulangan. Kelompok perlakuan menggunakan beberapa dosis ekstrak daun singkong yaitu 6,25; 12,5; 25; 50; 100; dan 200 µg/mL. Pembuatan dosis dilakukan dengan mengambil sejumlah berat ekstrak sesuai dengan dosis yang diinginkan dan ditambahkan dengan propilen glikol hingga volumenya menjadi 1 ml dan di vorteks hingga homogen. Ekstrak daun singkong ini menjadi kelompok perlakuan dalam penelitian ini, sedangkan untuk kelompok kontrol menggunakan metronidazole analog sebagai kontrol positif dan propilen glikol untuk kontrol negatif.

Bakteri yang digunakan pada penelitian ini, yaitu *Fusobacterium nucleatum* dengan strain ATCC 25586 dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dengan strain ATCC 43718. Suspensi bakteri dibuat dengan mencampur 1 ose biakan bakteri dengan media *Brain Heart Infusion Broth* (BHI-B) sebanyak 2 mL di dalam tabung reaksi, mulut tabung reaksi dilewatkan pada api bunsen kemudian dihomogenkan pada *centrifuge*. Setelah homogen, kemudian dimasukkan pada desikator dan diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C. Bakteri kemudian diambil dengan menggunakan mikropipet dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi larutan NaCl 0,9% sebanyak 5 mL. Setelah itu suspensi bakteri divibrasi dengan *thermolyne* kemudian diukur absorbansinya dengan standar McFarland 0,5 menggunakan spektrofotometer, jika suspensi terlalu keruh, bisa ditambahkan dengan NaCl 0,9% begitupun sebaliknya.

Aktivitas antibakteri ekstrak daun singkong terhadap *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans* dilakukan menggunakan

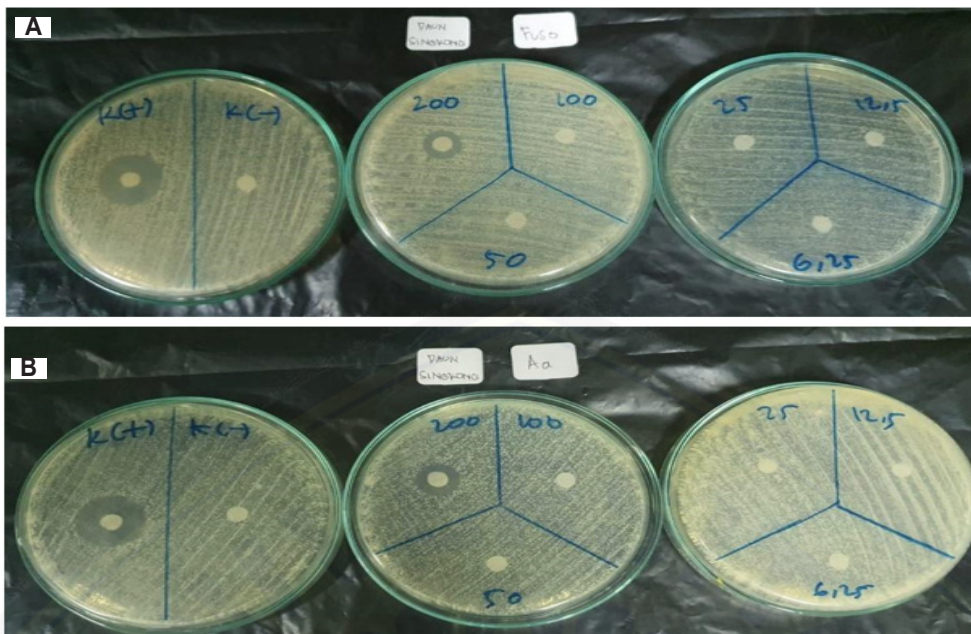
uji *disk diffusion*. Suspensi bakteri diinokulasikan pada media Mueller Hinton Agar (MHA) pada 3 buah *petri dish* menggunakan swab steril dengan gerakan *streaking*. Pengulangan gerakan *streaking* dilakukan sebanyak 3 kali dengan putaran 60° pada tiap kali pengulangan. *Petri dish* kemudian dibagi menjadi beberapa area sama besar. Sebanyak 8 *paper disk* yang telah disiapkan, masing-masing diteteskan dengan kelompok perlakuan dan kontrol sebanyak 10 µL dengan mikropipet. *Paper disk* diletakkan pelan-pelan pada masing-masing daerah yang sesuai menggunakan pinset. *Petri dish* kemudian diletakkan di dalam desikator dengan posisi terbalik. *Petri dish* diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam, kemudian dilakukan pengukuran zona hambat yang terbentuk menggunakan jangka sorong. Zona hambat yang terbentuk merupakan zona jernih yang tidak terdapat pertumbuhan bakteri.

Data diameter zona hambat yang didapat, selanjutnya dianalisis menggunakan SPSS Statistik ver. 22.0. Data hasil penelitian diuji normalitasnya menggunakan uji Shapiro Wilk dan dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan Levene *test*. Selanjutnya, dilakukan tes uji non parametrik dengan menggunakan uji Mann Whitney untuk melihat perbedaan antara dua kelompok sampel. Penelitian ini telah disetujui oleh Sekretariat Komite Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada No.00504KKEP/FGK-UGM/EC/2020.

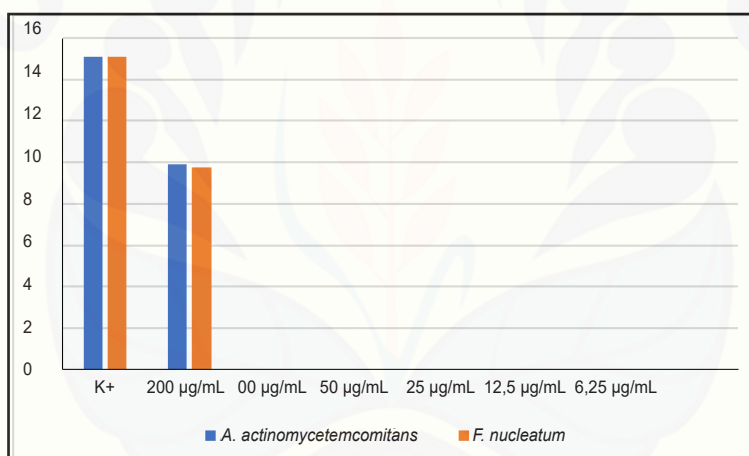
## HASIL

Hasil penelitian mengenai efek antibakteri ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* crantz) terhadap *A. actinomycetemcomitans* dan *F.nucleatum* didapatkan zona jernih (zona hambat) di sekeliling kertas cakram yang telah diberi perlakuan. Berdasarkan hasil pengamatan dan pengukuran pada jam ke-24, didapatkan bahwa diameter zona hambat dari masing-masing kelompok perlakuan dapat ditampilkan pada Gambar 1 dan Gambar 2.

Berdasarkan hasil pengamatan, didapatkan daya hambat ekstrak daun singkong terhadap *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans* hanya terlihat pada dosis 200 µg/mL. Zona hambat yang terbentuk pada dosis 200 µg/mL terhadap *F. nucleatum* yaitu 9,77±0,13 mm



Gambar 1. Gambaran zona hambat: (A) ekstrak daun singkong terhadap *F. Nucleatum*; (B) ekstrak daun singkong terhadap *A. actinomycetemcomitans*.(Sumber: Dokumentasi pribadi)



Keterangan: K+: Kontrol positif (metronidazole analog dosis 125 mg/mL); K- : Kontrol negatif (propilen glikol); 6,25 µg/mL: Ekstrak daun singkong dosis 6,25 µg/mL; 12,5 µg/mL: Ekstrak daun singkong dosis 12,5 µg/mL; 25 µg/mL: Ekstrak daun singkong dosis 25 µg/mL; 50 µg/mL: Ekstrak daun singkong dosis 50 µg/mL; 100 µg/mL: Ekstrak daun singkong dosis 100 µg/mL; 200 µg/mL: Ekstrak daun singkong dosis 200 µg/mL

Gambar 2. Grafik rerata diameter zona hambat ekstrak daun singkong terhadap *F. nucleatum* dan *A.actinomycetemcomitans*. (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Sedangkan terhadap *A. actinomycetemcomitans* yaitu  $9,93 \pm 0,07$  mm. Kelompok 100; 50; 25; 12,5; 6,25 µg/mL dan kelompok kontrol negatif tidak memiliki aktivitas antibakteri pada kedua bakteri karena tidak terbentuk zona jernih, sedangkan kelompok kontrol positif, *metronidazole* analog mampu menghambat *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans* dengan membentuk zona hambat masing-masing yaitu  $15,08 \pm 0,12$  mm dan  $15,10 \pm 0,21$  mm.

Hasil uji normalitas pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol terhadap *F. nucleatum*

menunjukkan data berdistribusi normal ( $p=0,740$ ) namun tidak homogen ( $p=0,001$ ). Sedangkan pada *A. actinomycetemcomitans* menunjukkan data berdistribusi tidak normal ( $p=0,44$ ) dan tidak homogen ( $p=0,001$ ), sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik Mann Whitney test untuk membandingkan kelompok 200 µg/mL dan kontrol positif. Uji ini hanya dilakukan pada dua kelompok 200 dan kontrol positif karena hanya pada kelompok tersebut terdapat daya antibakteri. Sedangkan pada kelompok lain tidak ada aktivitas antibakteri.



**Tabel 1. Hasil uji Mann Whitney zona hambat terhadap *F.nucleatum***

	K+	200 µg/mL	100 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL
K+		0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
200 µg/ mL			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
100 µg/ mL				0,000	0,000	0,000	0,000
50 µg/ mL					0,000	0,000	0,000
25 µg/ mL						0,000	0,000
12,5 µg/ mL							0,000
6,25 µg/ mL							

**Tabel 2. Hasil uji Mann Whitney zona hambat terhadap *A. actinomycetemcomitans***

	K+	200 µg/mL	100 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL
K+		0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
200 µg/ mL			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
100 µg/ mL				0,000	0,000	0,000	0,000
50 µg/mL					0,000	0,000	0,000
25 µg/mL						0,000	0,000
12,5 µg/ mL							0,000
6,25 µg/ mL							

Berdasarkan uji Mann Whitney pada tabel 1 dan 2 terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dengan ekstrak daun singkong dosis 200 µg/mL dalam menghambat *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans*.

**PEMBAHASAN**

Davis dan Stout dalam Ouchari<sup>18</sup> menyatakan bahwa kekuatan aktivitas antibakteri dibedakan menjadi 4 tingkatan. Tingkatan tersebut yaitu lemah dengan diameter zona hambat <5 mm, medium 5-10 mm, kuat 10-20 mm, dan sangat kuat >20 mm. Perbedaan kekuatan tersebut kemungkinan disebabkan karena adanya perbedaan metabolit sekunder yang dihasilkan oleh bahan penguji. Perbedaan metabolit sekunder memiliki struktur kimia, senyawa dan konsentrasi yang berbeda. Konsentrasi suatu bahan antibakteri juga mempengaruhi kekuatan aktivitas antibakteri. Semakin besar konsentrasi senyawa antibakteri, maka semakin besar daya antibakteri yang dimiliki.<sup>19</sup>

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa ekstrak daun singkong 200 µg/mL memiliki kemampuan sebagai antibakteri terhadap *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans*.

Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya yang menyatakan bahwa ekstrak daun singkong terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* serta diketahui dapat menghambat pertumbuhan *Shigella* sp.<sup>14,15,16</sup> Zona hambat yang terbentuk pada dosis 200 µg/mL sebesar 9,77±0,13 mm untuk *F. nucleatum* dan 9,93±0,07 mm untuk *A. actinomycetemcomitans*. Hal ini menunjukkan kekuatan antibakteri ekstrak daun singkong pada kedua bakteri yaitu medium, sedangkan untuk kontrol positif, zona hambat yang terbentuk yaitu 15,08±0,12 mm terhadap *F. nucleatum* dan 15,10±0,21 mm terhadap *A. Actinomycetemcomitans* (Gambar 2).

Hal ini menunjukkan bahwa kekuatan antibakteri *metronidazole* analog pada kedua bakteri yaitu kuat. Kemampuan ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) dalam menghambat pertumbuhan *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans* disebabkan karena adanya senyawa antibakteri, seperti flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Senyawa tersebut memiliki mekanisme yang berbeda dalam menghambat pertumbuhan bakteri.<sup>20</sup> Flavonoid merupakan salah satu senyawa aktif yang memiliki aktivitas antibakteri. Kemampuan antibakteri

flavonoid yaitu dengan cara menghancurkan permeabilitas dinding sel bakteri sehingga sel-sel bakteri akan terhambat.<sup>21</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nuria dalam Sapara *et al.*<sup>22</sup> yang menyatakan bahwa flavonoid dapat merusak membran bakteri *P. gingivalis* dan membunuh bakteri tersebut. Selain itu, kemampuan flavonoid sebagai antibakteri dapat diketahui melalui penghambatan sintesis *adenosin triphosphat* (ATP) dan asam nukleat.<sup>23</sup>

Saponin memiliki kemampuan antibakteri yang telah terbukti disebabkan oleh sifat amfifilik dari saponin yaitu memiliki sifat hidrofobik dan hidrofilik. Oleh karena itu, mereka dapat melintasi membran bakteri dan melisis sel yang dapat menyebabkan kebocoran protein dan enzim di dalam sel dan kemudian menyebabkan kematian bakteri.<sup>24</sup> Tanin memiliki fungsi sebagai antibakteri. Sifat antibakteri tanin terhadap beberapa bakteri Gram positif dan Gram negatif. Mekanisme kerja tanin sebagai antibakteri yaitu dengan mendenaturasi protein sel bakteri.<sup>25,26</sup> Tanin juga dapat menghambat perlekatan bakteri pada permukaan sel sehingga menyebabkan kematian sel. Selain itu, penyerapan gula dan asam amino yang menjadi sumber energi bakteri juga dapat dihambat oleh tanin.<sup>27</sup>

Senyawa aktif lain dalam daun singkong yang berfungsi sebagai antibakteri yaitu triterpenoid. Berdasarkan teori, triterpenoid dapat meningkatkan kerentanan bakteri terhadap antibakteri tertentu dan memiliki mekanisme tertentu sebagai antibakteri.<sup>28</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rini *et al.*<sup>29</sup>, triterpenoid bekerja dengan membentuk ikatan dengan porin yang ada pada dinding luar bakteri. Ikatan tersebut yang dapat menyebabkan kerusakan pada dinding sel.

Kemampuan ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) dalam menghambat pertumbuhan *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans* hanya terjadi pada dosis 200 µg/mL. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Pratiwi<sup>30</sup> yang menunjukkan bahwa ekstrak daun singkong berpengaruh terhadap pertumbuhan bakteri *Shigella sp.* Nilai R2 sebesar 0,933 atau 93,3% (mendekati 100%) menunjukkan bahwa secara statistik kedua variabel berhubungan, artinya peningkatan konsentrasi ekstrak daun singkong berpengaruh terhadap peningkatan diameter zona hambat yang terbentuk. Dosis ekstrak yang paling

besar dalam menghambat *Shigella sp* adalah 80%.

Penelitian tentang uji antibakteri ekstrak daun singkong terhadap *E. coli* dan *S. aureus* yang dilakukan oleh Mutia *et al.*<sup>31</sup> juga menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi maka semakin besar diameter zona hambat yang terbentuk, yang berarti bahwa konsentrasi ekstrak uji berbanding lurus dengan efek aktivitas antibakteri.

Penelitian ini menunjukkan dosis ekstrak daun singkong yang tertinggi yaitu 200 µg/mL terbukti mampu menghambat pertumbuhan *F. nucleatum* dan *A. actinomycetemcomitans*. Hal ini kemungkinan kandungan antibakteri yang ada dalam ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) dengan dosis 200 µg/mL lebih banyak dibandingkan dengan dosis lainnya, sehingga zona jernih hanya terbentuk pada kelompok 200 µg/mL, karena semakin tinggi dosis ekstrak maka kandungan antibakteri yang terkandung juga akan semakin banyak.<sup>19,32</sup> Berdasarkan hasil penelitian (Gambar 2), ekstrak daun singkong 100 µg/mL, 50 µg/mL, 25 µg/mL, 12,5 µg/mL, dan 6,25 µg/mL tidak memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian Hidayat *et al.*<sup>33</sup>, juga menunjukkan pembentukan zona hambat yang kecil diakibatkan konsentrasi yang kecil juga.

Penelitian yang dilakukan oleh Tansil *et al.*<sup>34</sup> menunjukkan aktivitas antibakteri semakin berkurang seiring dengan semakin berkurangnya konsentrasi. Hasil tersebut sama dengan kontrol negatif, propilen glikol, yang tidak terlihat adanya zona hambat yang terbentuk. Hal ini kemungkinan dikarenakan konsentrasi senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak daun singkong mempengaruhi aktivitas antibakteri. Li *et al.*<sup>35</sup> menyatakan, salah satu faktor yang menyebabkan perbedaan aktivitas antibakteri yaitu perbedaan konsentrasi antibakteri. Semakin kecil konsentrasi suatu antibakteri, maka aktivitas antibakteri akan semakin kecil. Perbedaan diameter zona hambat yang terbentuk terlihat antara kelompok positif (metronidazole) dan ekstrak daun singkong 200 µg/mL. Zona hambat yang terbentuk pada kelompok metronidazole lebih besar daripada kelompok ekstrak daun singkong 200. Perbedaan dari kedua kelompok tersebut juga dapat dilihat perbedaan kekuatan antibakteri.

Kelompok kontrol metronidazole termasuk ke dalam kategori antibakteri kuat, sedangkan kelompok ekstrak daun singkong termasuk ke dalam kategori medium. Perbedaan ini

dikarenakan metronidazole telah terbukti dapat menghambat terjadinya infeksi rongga mulut seperti periodontitis dan merupakan antibakteri berspektrum luas.<sup>36</sup> Selain itu, nilai *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) metronidazole terhadap *F. nucleatum* telah diketahui yaitu 1,0 µg/mL dan nilai MIC metronidazole terhadap *A. actinomycetemcomitans* sebesar 32 µg/mL. Hal ini berarti dengan dosis 1 µg/mL, metronidazole sudah mampu menghambat pertumbuhan *F. nucleatum* dan dosis 32 µg/mL sudah mampu menghambat *A. actinomycetemcomitans*.<sup>37,38</sup> Nilai MIC ekstrak daun singkong terhadap *F. nucleatum* masih belum diketahui.

Penelitian ini menganalisis efektivitas antibakteri dari ekstrak kasa r (*whole extract*) daun singkong terhadap *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menganalisis kandungan atau zat aktif yang spesifik dari ekstrak daun singkong yang berperan sebagai antibakteri dari kedua bakteri tersebut.

## SIMPULAN

Ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*.) terbukti memiliki efek antibakteri terhadap *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Dosis ekstrak daun singkong yang paling efektif menghambat *Fusobacterium nucleatum* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* adalah 200 µg/mL.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018. h. 207.
2. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PP, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 12<sup>th</sup> ed. Missouri: Elsevier; 2015. p. 50-60.
3. Aghanashini SB, Puvvalla DB, Mundinamane, SM, Apoorva D, Bhat, Lalwani M. A Comprehensive review on dental calculus. J Health Sci Res. 2016;7(2):42-50. DOI: [10.5005/jp-journals-10042-1034](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10042-1034)
4. Popova C, Panova VD, Panov V. Microbiology of periodontal disease: a review. biotechnology & biotechnological equipment. 2013; 27(3):3754-3759. DOI: [10.5504/BBEQ.2013.0027](https://doi.org/10.5504/BBEQ.2013.0027)
5. Zhou X, Li Y. Atlas of Oral Microbiology: From Healthy Microflora to Disease. Missouri: Elsevier; 2015. p. 77-80.
6. Thurnheer T, Karygianni L, Flury M, Belibasakis GN. Fusobacterium species and subspecies differentially affect the composition and architecture of supra- and subgingival biofilms model. Front Microbiology. 2019;10(1716): 1-11. DOI: [10.3389/fmicb.2019.01716](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01716)
7. Harvey JD. Periodontal microbiology. Dent Clin N Am. 2017;61:253-69. DOI: [10.1016/j.cden.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.005)
8. Ragavendran R, Ramya V, Preethe, Paddmanabhan. Aggregatibacter Actinomycetemcomitans: its Role in Periodontitis. Biomedical & Pharmacology J. 2015;8:249-25. DOI: [10.13005/bpj/685](https://doi.org/10.13005/bpj/685)
9. Oscarsson J, Claesson R, Lindholm M, Åberg CH, Johansson A. Tools of aggregatibacter actinomycetemcomitans to evade the host response. J Clinical Medicine. 2019;8(7):1079. DOI: [10.3390/jcm8071079](https://doi.org/10.3390/jcm8071079)
10. Negara K.S. Analisis implementasi kebijakan penggunaan antibiotika rasional untuk mencegah resistensi di RSUP Sanglah Denpasar: Studi kasus infeksi methicillin resistant staphylococcus aureus. J Adm Kebijak Kes. 2014;1(1):42-50.
11. Weir CB, Le JK. Metronidazole. Nat Lib Med. 2022 Jun 30. PMID: 30969550.
12. Meilawaty Z, Dharmayanti AWS, Prafitasari D. The effect of cassava (manihot esculenta) leaf extract on cox-2 expression in the neutrophil cell culture exposed to the lipopolysaccharide of escherichia coli (In-Vitro Study). Padj J Dent. 2019;31(1):60-6. DOI: [10.24198/PJD.VOL31NO1.16950](https://doi.org/10.24198/PJD.VOL31NO1.16950)
13. Meilawaty Z, Shita ADP. Kuncaraningtyas, PL. Dharmayanti, AWS. Hamzah, Z. Potensi ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta crantz*) terhadap ekspresi MMP-8 fibroblas gingiva pada model tikus dengan disfungsi ovarium dan periodontitis. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran. 2020; 32(2):105-112. DOI: [110.24198/jkg.v32i2.27466](https://doi.org/110.24198/jkg.v32i2.27466)
14. Mustarichie R, Sulistyning S, Runadi D. Antibacterial activity test of extracts and fractions of cassava leaves (manihot esculenta crantz)

- against clinical isolates of staphylococcus epidermidis and propionibacterium acnes causing acne. Inter J Microbio. 2020;1-9. DOI: [10.1155/2020/1975904](https://doi.org/10.1155/2020/1975904)
15. Mutia C, Fitriarningsih SP, Choerina R. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun singkong (manihot esculenta crantz) terhadap bakteri escherichia coli dan staphylococcus aureus secara in vitro. Prosiding Farmasi. 2017;3(1):14-19. DOI: [10.29313/v0i0.5813](https://doi.org/10.29313/v0i0.5813)
  16. Pratiwi AP. Aktivitas antibakteri ekstrak daun singkong (manihot esculenta crantz) terhadap shigella sp. J Kes. 2016;7(1):161-4. DOI: [10.26630/jk.v7i1.134](https://doi.org/10.26630/jk.v7i1.134)
  17. Meilawaty Z, Kusumawardani B. Effect of cassave leaf flavonoid extract on tnf- $\alpha$  expressions in rat models suffering from Periodontitis. Dental J. 2016;49(3):137-42. DOI: [10.20473/j.djmkq.v49.i3.p137-142](https://doi.org/10.20473/j.djmkq.v49.i3.p137-142)
  18. Ouchari L, Boukeskase A, Bouizgarne A, Ouhdouch Y. Antimicrobial potential of actinomycetes isolated from the unexplored hor merzouga desert and their taxonomic diversity. The Company of Biologist. 2019; 8:1-7. DOI: [10.1242/bio.035410](https://doi.org/10.1242/bio.035410)
  19. Haghgoo R, Mehran M, Afshari E, Zadeh HF. Antibacterial effects of different concentration of althaea officinalis root extract versus 0,2% chlorhexidine and penicillin on streptococcus mutans and lactobacillus (In Vitro). J Int Soc Prev. Community Dent. 2017;7(4):180-5. DOI: [10.4103/jispcd.JISPCD\\_150\\_17](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_150_17)
  20. Xie Y, Yang Y, Tang F, Chen X, Ren L. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. Current Medicinal Chemistry. 2015; 2(1): 132-149. DOI: [10.2174/0929867321666140916113443](https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443)
  21. Ruslie RH. Peranan vitamin sebagai nutrisi pada bayi prematur. Sains Med. 2012; 4(1): 97-111. DOI: [10.30659/SAINSMED.V4I1.136](https://doi.org/10.30659/SAINSMED.V4I1.136)
  22. Sapara, TU, Waworuntu O, Juliatri. Efektivitas antibakteri ekstrak daun pacar air (impatiens balsamina l.) terhadap pertumbuhan porphyromonas gingivalis. Pharmacon. 2016; 5(4):10-7.
  23. Gorniak I, Bartoszewski R, Krolczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. Phytochem Rev. 2019;(18):241-72. DOI: [10.1007/s11101-018-9591-z](https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z)
  24. Sonfack G, Fossi Tchinda C, Simo IK, Bitchagno GTM, Nganou BK, Çelik İ, et al. Saponin with antibacterial activity from the roots of Albizia adianthifolia. Nat Prod Res. 2021; 35(17): 2831-9. DOI: [10.1080/14786419.2019.1672689](https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1672689)
  25. Kurkehar JV. Tannins-Antimicrobial Chemical Components. Int J Technology Sci. 2016;9(3):5-9.
  26. Roslizawaty Y, Nita R, Fakhurrrazi, Herrialfian. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan rebusan sarang semut (Myrmecodia Sp.) terhadap bakteri escherichia coli. J Med Veterinaria. 2013;7(2):91-4. DOI: [10.21157/j.med.vet.v7i2.2938](https://doi.org/10.21157/j.med.vet.v7i2.2938)
  27. Othman L, Sleiman A, Abdel-Massih RM. Antimicrobial activity of polyphenols and alkaloids in middle eastern plants. Frontiers in Microbiology. 2019;10(911):1-28. DOI: [10.3389/fmicb.2019.00911](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00911)
  28. Hamza M, Nadir M, Mehmood N, Farooq A. In vitro effectiveness of triterpenoids and their synergistic effect with antibiotics against staphylococcus aureus strains. Indian Journal of Pharmacology. 2016;48(6):710-4. DOI: [10.4103/0253-7613.194851](https://doi.org/10.4103/0253-7613.194851)
  29. Rini AA, Supriatno, Rahmatin H. Skrining fitokimia dan uji antibakteri ekstrak etanol buah kawista (limonia acidissima l.) dari daerah kabupaten aceh besar terhadap bakteri escherichia coli. J Ilm Mahasis Fak Kegur Ilmu Pendid Unsyiah. 2017;2(1):1-12.
  30. Pratiwi AP. Aktivitas antibakteri ekstrak daun singkong (manihot esculenta crantz) terhadap shigella sp. J Kes. 2016;7(1):161-4.
  31. Mutia C, Fitriarningsih SP, Choerina R. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun singkong (manihot esculenta crantz) terhadap bakteri escherichia coli dan staphylococcus aureus secara in vitro. Prosiding Farmasi. ISSN: 2460-6472. 2017; 3(1): 14-19.
  32. Lestari Y, Ardiningsih P, Nurlina. Aktivitas antibakteri gram positif dan negatif dari ekstrak fraksi daun nipah (nypa fruticans wurmb.) asal pesisir sungai kakap kalimantan barat. JKK. 2016;5(4): 1-8.
  33. Hidayat S, Hanum F, Ismail AAK. Efektivitas daya hambat dan daya bunuh bakteri ulkus traumatikus pada mukosa mulut dengan berbagai konsentrasi propolis (Trigona sp.). Media Dent Intelek J. 2015;2(1):79-84. DOI:

- [10.30659/medali.v2i1.456](https://doi.org/10.30659/medali.v2i1.456)
34. Tansil AYM, Nangoy E, Posangi J, Bara RA. Uji daya hambat ekstrak etanol daun srikaya (*annona squamosa*) terhadap pertumbuhan bakteri *escherichia coli* dan *staphylococcus aureus*. *J e-Biomedik*. 2016;4(2):1-5. DOI: [10.35790/ebm.4.2.2016.14344](https://doi.org/10.35790/ebm.4.2.2016.14344)
35. Li J, Xie S, Ahmed S, Wang F, Gu Y, Zhang C, Chai X, Wu Y, Cai J, Cheng G. Antimicrobial activity and resistance: influencing factors. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8(364):1-11. DOI: [10.3389/fphar.2017.00364](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00364)
36. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(2):265-79. DOI: [10.1093/jac/dkx351](https://doi.org/10.1093/jac/dkx351). PMID: 29077920
37. Tavares LJ, de Avila ED, Klein MI, Panariello BHD, Spolidório DMP, Pavarina AC. Antimicrobial photodynamic therapy alone or in combination with antibiotic local administration against biofilms of *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*. *J Photochem Photobiol B*. 2018;188:135-45. DOI: [10.1016/j.jphotobiol.2018.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.09.010).
38. Kulik EM, Thurnheer T, Karygianni L, Walter C, Sculean A, Eick S. Antibiotic susceptibility patterns of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* strains from different decades. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(4):253. DOI: [10.3390/antibiotics8040253](https://doi.org/10.3390/antibiotics8040253).

