

Pengaruh Ekstrak Umbi Bit Merah (*Beta vulgaris Linn*) terhadap Jumlah Sel Polimorfonuklear Neutrofil pada Mencit yang Diinduksi *Escherichia coli*

*(The Effect of Red Beet Root Extracts (*Beta vulgaris Linn*) on Mice Polymorphonuclear Neutrophils Induced by *Escherichia coli*)*

Ni Putu Yogi Wiranggi¹, Yani Corvianindya Rahayu², Amandia Dewi Permana Shita³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

²Bagian Ilmu Kesehatan Gigi Dasar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

³Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Korespondensi: Amandia Dewi Permana Shita. Email: shita.drg@gmail.com

ABSTRACT

Background: Inflammation is normal protective response of tissue injury. One of causative agent inflammation is *E. coli*. Red beet root have several compounds such as flavonoid, polyphenol and tannins which acts as an anti inflammation. **Purpose:** This research was to know the effect of red beet root extract against PMN neutrophils and to determine the most effective dose of red beet root extract to reducing the total of PMN neutrophils. **Methods:** Materials were used red beet root extract which were results of 96% ethanol maceration. The samples used 24 Balb-C mice were divided into 6 groups. Then each groups were induced with 0,001 cc *E.coli*, then waited for 24 hours. Inflamed mice treated with beet root extract 2000 mg/kg, 1000 mg/kg, 500 mg/kg, 250 mg/kg, diclofenac sodium and sterile distilled water for 7 days. Blood smears were taken on day 1, 3, and 7. Then, the total of neutrophils was counted using a dissecting microscope. **Result:** In all groups given red beet extracts, the number of neutrophils increased from day one to third day, then decreased on the seventh day. **Conclusion:** this study could be concluded that the extract of red beet root could decrease the total of PMN neutrophils mice tail peripheral blood and the most effective dose of this extract was 1000 mg/kg.

Keywords: *Escherichia coli*, Inflammation, Red Beet Roots

Pendahuluan

Inflamasi merupakan proses usaha dari tubuh untuk menginaktivasi organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan dan mengatur derajat perbaikan jaringan.¹ Inflamasi yang sering ditemukan dalam bidang kedokteran gigi, antara lain gingivitis, periodontitis, pulpitis dan inflamasi yang timbul pasca tindakan pencabutan gigi. Inflamasi yang terjadi biasanya sangat mengganggu pasien.² Apabila seseorang sering mengalami gangguan berupa inflamasi di rongga mulutnya, maka biasanya akan mempengaruhi kualitas hidup orang tersebut.

Agen penyebab inflamasi, salah satunya adalah *Escherichia coli*. *E. Coli* merupakan salah satu bakteri *non-oral* yang juga ditemukan di rongga mulut, yaitu pada biofilm daerah subgingiva penderita periodontitis kronis.³ Bakteri tersebut dapat menghasilkan lipopolisakarida, dikenal sebagai endotoksin.⁴ Endotoksin yang masuk sirkulasi akan memacu makrofag untuk mengeluarkan mediator-mediator radang dan sitokin proinflamasi, merangsang terjadinya adhesi neutrofil dan endotel vaskular, aktivasi faktor pembekuan darah dan terbentuknya mediator-mediator lain.¹

Neutrofil mengandung bahan bakterisidal yang membunuh

sebagian besar bakteri, bahkan bila enzim lisosomal gagal mencerna bakteri tersebut.⁵ Ketika jumlah neutrofil berlebihan, ini dapat merugikan karena ketika neutrofil memfagosit bakteri, sel ini akan mengeluarkan enzim secara ekstraseluler yang disebut proses degranulasi.⁶ Untuk mengurangi gejala-gejala inflamasi yang berlebihan biasanya digunakan kortikosteroid ataupun NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), yaitu natrium diklofenak.

Efek samping dari natrium diklofenak terjadi pada kira-kira 20% dari pasien meliputi distres gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal yang terselubung, dan timbulnya ulserasi lambung.⁷ Salah satu alternatifnya adalah penggunaan bahan herbal. Bahan herbal yang kini digemari adalah umbi bit merah. Ekstrak umbi bit merah mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, sterol, triterpen, saponin dan tanin yang memiliki senyawa antiinflamasi.⁸

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit galur Balb/c karena beberapa pertimbangan, yaitu dikarenakan kedekatan antara taksonomi, struktur fisiologi dan anatomi mencit terhadap manusia. Mencit sering digunakan dalam pengujian obat terhadap manusia, penelitian *aging*, embriologi, kanker, uji farmakologi dan toksikologi, serta penelitian di bidang penyakit infeksi.⁹ Berdasarkan uraian diatas maka peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian ekstrak umbi bit merah (*Beta vulgaris L*) terhadap jumlah sel polimorfonuklear (PMN) darah tepi mencit jantan yang diinduksi bakteri *Eschericia coli*.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test only control*

group design. Bahan yang digunakan adalah ekstrak umbi bit merah. Sebanyak 8 kg umbi bit merah dilakukan pengirisan. Dianginkan selama 3 hari. Pengeringan menggunakan oven dengan suhu 50°C selama 1 jam. Setelah dikeringkan, digiling dengan mesin penggiling dan kemudian diayak dengan ayakan 80 mesh. Hasilnya berupa serbuk simplisia halus 80 mesh sebanyak 435,17 gr. Kemudian sediaan ekstrak dibuat dengan cara maserasi menggunakan etanol 96% sebagai pelarut.

Jumlah sampel yang digunakan adalah 24 ekor mencit Balb/c yang berjenis kelamin jantan. 24 ekor mencit tersebut dibagi menjadi 6 kelompok penelitian (1 kontrol negatif, 1 kontrol positif, dan 4 perlakuan yang disesuaikan dengan dosis ekstrak umbi bit yang diberikan) dengan 4 ulangan. Pada hari penelitian, bulu yang terdapat pada punggung masing-masing mencit dicukur (diameter \pm 15 mm). Kemudian disuntikkan suspensi *E. coli* pada punggung mencit yang sudah dicukur dengan konsentrasi 10^{-3} sebanyak 0,01cc. Aquadest (untuk kelompok kontrol negatif), natrium diklofenak (untuk kelompok kontrol positif dengan dosis 0,5ml/20gr BB) dan masing masing dosis ekstrak umbi bit merah (2000 mg/kg BB untuk kelompok P1, 1000 mg/kg BB untuk kelompok P2, 500 mg/kg BB untuk kelompok P3, dan 250 mg/kg BB untuk kelompok P4) diberikan dua kali sehari selama tujuh hari secara *intra gastric* dengan sonde lambung. Kemudian diambil sampel darah pada hari ke-1, ke-3, dan ke-7 (pasca pemberian aquadest, natrium diklofenak dan ekstrak umbi bit) serta pembuatan sediaan hapusan darah. Darah diambil dari ekor mencit yang sebelumnya telah dibersihkan dengan alkohol kemudian diregangkan dan dilukai \pm

1 cm dari ujung dengan menggunakan scalpel. Pada hari ke-3, perlukaan pada ekor mencit dilakukan pada 1 cm dari luka hari pertama dan hari ke-7 perlukaan pada 1 cm dari luka hari ke-3. Tetesan kedua dari perlakuan tersebut diletakkan pada salah satu ujung dari glass objek dan dilakukan pembuatan hapusan darah. Selanjutnya hapusan darah yang terdapat di glass objek dilakukan pewarnaan Giemsa, kemudian dilakukan penghitungan PMN neutrofil. Untuk mendapatkan *counting area*, sediaan hapusan diamati dengan menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 400 kali. Jumlah PMN neutrofil tiap 100 leukosit dapat diamati dan dihitung dengan perbesaran 1000 kali.

Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan uji homogenitas *Levene*. Data penelitian normal dan homogen, maka dilakukan uji statistik parametrik yaitu uji *One Way Anova*, yang selanjutnya dilakukan uji *LSD*.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian tentang uji antiinflamasi ekstrak umbi bit merah (*Beta vulgaris L*) terhadap jumlah sel polimorfonuklear (PMN) neutrofil darah tepi ekor mencit yang diinduksi *E. coli* pada pengamatan hari ke-1, 3, 7, baik pada kontrol positif, kontrol negatif maupun kelompok perlakuan yang terdiri dari ekstrak umbi bit merah dengan dosis 2000 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 250 mg/kg BB yang dilakukan pada bulan Oktober 2016 diperoleh data yang disajikan pada Tabel 1 dan hasil pengamatan mikroskopis PMN neutrofil pada Gambar 1.

Hasil penelitian yang disajikan pada Tabel 1 di atas menunjukkan bahwa rata-rata jumlah neutrofil

terendah pada hari ke-1 adalah pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak umbi bit merah 250 mg/kg BB dan yang tertinggi adalah pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberi aquadest. Pada pengamatan rata-rata jumlah neutrofil di hari ke-3, yang terendah adalah kelompok kontrol positif yang diberi natrium diklofenak, sedangkan yang tertinggi adalah pada kelompok kontrol negatif. Pada pengamatan rata-rata jumlah neutrofil di hari ke-7, yang terendah adalah kelompok kontrol positif, sedangkan yang tertinggi adalah kelompok kontrol negatif. Hasil analisis data dengan uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dari jumlah neutrofil antar seluruh kelompok perlakuan dengan nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$).

Pembahasan

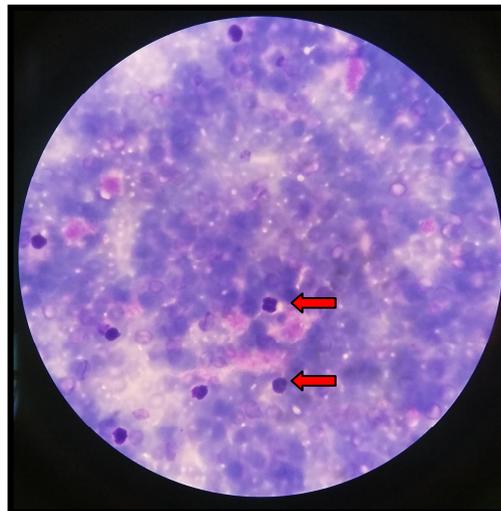
Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak umbi bit merah memiliki efek farmakologis sebagai antiinflamasi, yang ditunjukkan dengan kemampuannya dalam menurunkan jumlah neutrofil hampir sama dengan kelompok kontrol positif yang diberi natrium diklofenak. Rerata tertinggi jumlah neutrofil pada penelitian ini adalah kelompok kontrol negatif, sedangkan rerata terendah jumlah neutrofil adalah pada kelompok kontrol positif. Hal ini terjadi karena pada kontrol negatif hanya diberi aquadest steril setelah terjadi inflamasi pasca induksi *E.coli*, sehingga proses penyembuhan inflamasi hanya dibantu oleh pertahanan tubuh alami mencit itu sendiri, yang menyebabkan proses penyembuhannya menjadi lebih lambat dibandingkan dengan pemberian natrium diklofenak maupun pemberian ekstrak umbi bit merah yang menyebabkan penurunan jumlah neutrofil.

Tabel 1. Rata-rata dan Simpangan Baku Jumlah Neutrofil Darah Tepi Ekor Mencit yang Diinduksi *E.coli*

Kelompok	Hari ke-1 (X±SD)	Hari ke-3 (X±SD)	Hari ke-7 (X±SD)
K (+)	29,00 ± 2,82	35,75 ± 3,09	29,50 ± 1,29
K (-)	31,75 ± 0,96	43,00 ± 3,16	43,25 ± 2,50
P1	30,75 ± 1,50	40,50 ± 2,65	34,75 ± 1,25
P2	29,25 ± 2,50	37,00 ± 5,29	30,25 ± 1,25
P3	31,25 ± 4,57	37,00 ± 3,16	33,25 ± 1,70
P4	28,00 ± 1,16	41,50 ± 3,11	38,75 ± 1,70

Keterangan:

- X : rata-rata jumlah neutrofil
- SD : simpangan baku
- K+ : kelompok kontrol positif dengan pemberian natrium diklofenak
- K- : kelompok kontrol negatif dengan pemberian aquadest steril
- P1 : kelompok perlakuan ekstrak umbi bit merah 2000 mg/kg BB
- P2 : kelompok perlakuan ekstrak umbi bit merah 1000 mg/kg BB
- P3 : kelompok perlakuan ekstrak umbi bit merah 500 mg/kg BB
- P4 : kelompok perlakuan ekstrak umbi bit merah 250 mg/kg BB



Gambar 1. Hasil pengamatan PMN neutrofil menggunakan mikroskop dengan perbesaran 1000x (Tanda panah merah menunjukkan netrofil)

E. coli yang menghasilkan endotoksin akan menimbulkan reaksi inflamasi pada punggung mencit pasca induksi. Endotoksin yang masuk ke sirkulasi darah akan memacu makrofag untuk mengeluarkan mediator-mediator radang dan sitokin proinflamasi, misalnya TNF dan IL-1. Sitokin proinflamasi merangsang terjadinya adhesi neutrofil dan endotel vaskular, aktivasi faktor pembekuan darah dan terbentuknya mediator-mediator lain seperti PAF (*platelet activating factor*), protease, prostaglandin, leukotrien, dan juga

dibebaskannya sitokin antiinflamasi seperti IL-6. Hal ini diikuti hiperemia dan edema lamina propria serta infiltrasi neutrofil kedalam lamina propria dan lapisan dengan derajat yang bervariasi.¹⁰

Dalam penelitian ini, inflamasi yang disebabkan oleh karena bakteri *E. coli* menyebabkan peningkatan jumlah PMN neutrofil. Ekstrak umbi bit merah yang diberikan pada mencit yang mengalami inflamasi terbukti dapat menurunkan jumlah PMN neutrofil tersebut. Ekstrak umbi bit merah mengandung senyawa flavonoid

dan tanin; betanine, polifenol dan flavonoid.^{8,11} Diantara kandungan umbi bit merah tersebut yang memiliki efek farmakologis sebagai antiinflamasi adalah flavonoid, tanin dan polifenol. Flavonoid berperan sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat pelepasan asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosim dari sel neutrofil dan juga menghambat fase proliferasi serta fase eksudasi dari proses inflamasi.¹²

Mekanisme flavonoid dalam menghambat terjadinya radang melalui dua cara, yaitu menghambat pelepasan asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosim dari sel endotelial dan menghambat fase proliferasi serta fase eksudasi dalam proses radang. Terhambatnya pelepasan asam arakhidonat dari sel inflamasi akan menyebabkan kurang tersedianya substrat arakhidonat bagi jalur siklooksigenase dan lipooksigenase, yang pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, asam hidroksatetra ienoat, dan leukotrien. Penekanan jumlah tersebut mempengaruhi proses radang, dan juga migrasi leukosit, yang akan berpengaruh pada penekanan peningkatan jumlah limfosit.¹²

Tanin mampu mempengaruhi respons inflamasi dengan cara menghambat *inflammatory marker* dengan oksidasi dari tanin dan reduksi dari *radical oxidation species* yang termasuk radikal bebas. Selain itu, Pentagalloyl Glucose (PGG), salah satu dari gallotanin (*Hydrolyzable tannin*), juga dapat menghambat prostaglandin₂ (PGE₂), yang berperan sebagai mediator radang. Aktivasinya yang dapat mereduksi radikal bebas, menghambat pembentukan nitrik oksida dengan cara menghambat NF-kB. NF-kB ini menghasilkan sitokin-sitokin inflamasi yang penting seperti TNF- α dan interleukin (IL-1). Nitrik

oksida (NO) berperan sebagai *second messenger* selama proses inflamasi. *Inducible nitric oxide synthase* (iNOS), diproduksi sebagai respons pada berbagai mediator radang dan sitokin. Selain itu, nitrik oksida juga dirangsang oleh LPS, IL-1 β , INF- γ , TNF- α dan INF- α . Pada proses radang terbentuk berbagai macam mediator yang dapat menjadi stimulus untuk sintesis nitrik oksida. Berbagai macam stimulus yang dapat memicu metabolisme asam arakhidonat dan menghasilkan produk yang menyebabkan terjadinya radang dan mempengaruhi sel-sel inflamasi seperti kemotaksis dan adhesi. Dengan adanya tanin pada umbi bit merah dapat menghambat terbentuknya mediator-mediator radang terutama prostaglandin sehingga berpengaruh dalam menurunkan jumlah PMN.¹³ Polifenol memiliki antioksidan yang mampu mengikat radikal bebas sehingga diduga mampu menghambat aktivasi karsinogen dan mengurangi resiko terjangkitnya penyakit kronis.¹⁴

Data yang diambil untuk dilakukan analisis adalah data perlakuan hari ke-7, karena pada hari ke-7 menunjukkan usaha tubuh untuk melokalisir agen penyebab dan secara fisiologi pada peradangan kronis, neutrofil akan mengalami penurunan ditandai dengan infiltrasi makrofag, limfosit, dan sel plasma, penghancuran jaringan dan usaha penyembuhan.¹⁵ Hasil uji LSD yang dilakukan pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak umbi bit merah dosis 1000 mg/kg BB tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,536$) dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak umbi bit merah dosis 1000 mg/kg BB merupakan dosis yang paling efektif untuk menurunkan jumlah sel neutrofil.

Neutrofil merupakan sel pertama yang muncul dengan

jumlah yang besar dalam eksudat pada hari-hari pertama peradangan. Beberapa jam setelah mulainya peradangan akut, jumlah neutrofil PMN di dalam darah meningkat sebanyak 4-5 kali lipat.¹⁶ Jumlah neutrofil dari seluruh kelompok penelitian pada hari ke-1 hingga ke-3 mengalami peningkatan dan pada hari ke-3 hingga ke-7 mengalami penurunan, walaupun jumlah neutrofil pada hari ke-7 ini masih lebih tinggi dibandingkan hari ke-1. Peningkatan jumlah neutrofil ini terjadi karena hari ke-1 merupakan fase radang akut, dimana setelah peradangan dimulai dalam jam-jam pertama atau jam-jam berikutnya, neutrofil menginvasi daerah yang meradang dengan segera untuk melaksanakan fungsinya membersihkan jaringan dari agen infeksi atau toksik. Hal ini disebabkan oleh produk yang berasal dari jaringan meradang, memicu reaksi neutrofil untuk melekat pada dinding kapiler dalam area yang meradang, sel-sel endotel pada kapiler dan venula-venula kecil memisah secara mudah dan terbuka sehingga memungkinkan cukup banyak neutrofil untuk melewatinya dengan cara diapedesis ke dalam ruang jaringan, serta kemotaksis neutrofil menuju jaringan yang terluka.⁵

Radang akut yang berat telah dimulai, jumlah neutrofil di dalam darah meningkat 4-5 kali lipat. Keadaan ini disebut neutrofilia, yang disebabkan oleh mediator peradangan (histamin, serotonin, prostaglandin, beberapa produk sistem komplemen dan produk reaksi pembekuan darah) yang memasuki aliran darah kemudian ditransport ke sumsum tulang dan bekerja pada kapiler sumsum dan juga pada neutrofil yang disimpan untuk kemudian menggerakkan neutrofil-neutrofil ini dengan segera ke dalam sirkulasi sehingga membuat lebih

banyak lagi neutrofil yang tersedia pada jaringan yang meradang.⁵

Rata-rata jumlah neutrofil dari seluruh kelompok pada pengamatan hari ke-3 masih mengalami peninggian, disebabkan karena bersamaan dengan invasi neutrofil, monosit dari darah memasuki jaringan yang meradang. Tetapi, jumlah monosit dalam sirkulasi darah sedikit dan penyimpanan monosit di sumsum tulang jauh lebih sedikit dibandingkan neutrofil. Oleh karena itu, pembentukan makrofag di area jaringan yang meradang jauh lebih lambat daripada neutrofil, dan memerlukan waktu beberapa hari supaya menjadi efektif. Bahkan setelah menginvasi jaringan yang meradang, monosit merupakan sel yang belum matang untuk mencapai kapasitas sebagai makrofag dalam proses fagositosis.⁵

Rata-rata jumlah neutrofil dari seluruh kelompok pada pengamatan hari ke-7 mengalami penurunan, kecuali pada kelompok kontrol negatif yang jumlahnya hampir tidak mengalami perubahan. Penurunan jumlah neutrofil disebabkan karena terjadi peradangan yang bersifat kronis. Neutrofil dan sel mononukleus (monosit, makrofag) berperan besar pada peradangan akut sehingga pada peradangan kronis secara fisiologi neutrofil akan mengalami penurunan dan terdapat dalam jumlah yang lebih sedikit. Sedangkan pada inflamasi kronis, ditandai dengan infiltrasi makrofag, limfosit, dan sel plasma, penghancuran jaringan dan usaha penyembuhan.¹⁵ Makrofag mendominasi sel-sel fagositik di area yang meradang pada beberapa hari hingga beberapa minggu, karena produksi monosit yang sangat meningkat dalam sumsum tulang. Makrofag dapat memfagosit jauh lebih banyak dengan partikel yang lebih

besar, dan sejumlah besar jaringan nekrotik dibandingkan neutrofil.⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak umbi bit merah dosis 1000 mg/kg BB adalah yang paling efektif dalam menurunkan jumlah neutrofil. Hal ini dimungkinkan kandungan antiinflamasi pada ekstrak umbi bit merah yang memiliki respon paling baik dalam menurunkan jumlah neutrofil paling banyak dan efektif. Sebab semakin banyak dan efektif konsentrasi ekstrak umbi bit merah yang dapat menurunkan jumlah sel neutrofil, maka semakin bagus respon yang dihasilkan. Jika dosis dalam ekstrak umbi bit merah yang dapat menurunkan jumlah neutrofil tersebut banyak tapi tidak terlalu efektif untuk menurunkan jumlah neutrofil maka respon yang dihasilkan juga tidak terlalu signifikan. Pada kelompok perlakuan ekstrak umbi bit merah dosis 500 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB masih terjadi peningkatan jumlah neutrofil. Ini disebabkan konsentrasi atau dosis ekstrak terlalu minimal untuk dapat menekan inflamasi. Sedangkan, kelompok perlakuan ekstrak umbi bit merah dosis 2000 mg/kg BB, mengalami peningkatan jumlah neutrofil yang cukup tinggi, dikarenakan konsentrasi dan dosisnya terlalu besar sehingga efek maksimum telah dicapai. Hal ini menyebabkan tidak adanya peningkatan klinik yang dibuktikan oleh peningkatan konsentrasi. Pengaruh dosis, metode dan lama pemakaian dari peningkatan jumlah leukosit, bahwa dosis tinggi yang digunakan dalam terapi akan meningkatkan jumlah leukosit dan trombosit karena memiliki efek samping pada sistem hematopoetik.¹⁷ Respon terhadap suatu obat dipengaruhi diantaranya berdasarkan tingkat konsentrasi obat yang diberikan dan efek maksimum obat.⁷

Absorpsi obat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain kelarutan, kemampuan difusi melintasi membran sel, konsentrasi obat, sirkulasi, luas permukaan kontak obat, bentuk sediaan obat, cara pemakaian.¹⁸ Karena dosis 1000 mg/kg BB lebih tinggi daripada 500 mg/kg BB atau 250 mg/kg BB maka absorpsi pun lebih tinggi, sehingga efek yang terjadi lebih besar. Semua respons farmakologi harus memiliki suatu efek maksimum, berapapun konsentrasi obat yang dicapai, akan didapat suatu titik dimana tidak ada lagi suatu respons. Jika perubahan dosis pada seorang penderita tidak memberikan peningkatan respons lagi, ada kemungkinan bahwa efek maksimal telah dicapai. Ini dapat dibuktikan dengan adanya peningkatan konsentrasi obat yang dihasilkan oleh penambahan dosis tanpa adanya peningkatan klinik.⁷

Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini yaitu ekstrak umbi bit merah dapat menurunkan jumlah sel PMN neutrofil darah tepi mencit jantan setelah diinduksi *E. coli Escherichia coli* dan ekstrak umbi bit merah dosis 1000 mg/kg BB paling efektif untuk menurunkan jumlah sel PMN neutrofil darah tepi mencit jantan setelah diinduksi *E. coli*.

Selanjutnya, perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang farmakokinetik dan farmakodinamik ekstrak umbi bit merah (*Beta vulgaris Linn*) sehingga dapat diketahui efek samping tertentu pada manusia. Selain itu, penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dengan menggunakan variabel yang berbeda.

Daftar Pustaka

1. Mycek MJ, Harvey RA, Champe CC. Farmakologi Ulasan Bergambar. Lippincott's

- Illustrated Reviews:
Farmacology. Penerjemah
Azwar Agoes. Edisi II. Jakarta.
Widya Medika; 2001.
2. Purnama AS. Efek Anti Inflamasi
Liquis Smoke Tempurung Kelapa
(*Cocos nucifera L*) Grade 2
Pada Tikus Putih (*Ratus
novergicus*) Galur Wistar yang
Diinduksi Karagenan 1%.
Surabaya: Fakultas Kedokteran
Gigi Universitas Airlangga BHMN;
2013.
 3. Souto R., de Andrade A.F.B.,
Uzeda M., Colombo A.P.V.
Prevalence of "non-oral"
Pathogenic Bacteria in
Subgingival Biofilm of Subjects
with Chronic Periodontitis.
Brazilian Journal of Microbiology
2006; 37(3): 208-215
 4. Jawetz., Melnick., Adelberg.
Mikrobiologi Kedokteran
(Medical Microbiology) Buku I.
Jakarta: Salemba Medika; 2005.
 5. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar
Fisiologi Kedokteran. Edisi 12.
Jakarta: EGC; 2014.
 6. Susilawati IDA. Induksi
Porphyromonas gingivalis
terhadap Aktivitas Kolagenolisis
Neutrofil pada Kolagen Tipe IV
(Studi in vitro Mekanisme
Kolagenolisis Plak Aterosklerotik).
Disertasi: Program Doktor Ilmu
Kedokteran Universitas
Brawijaya, Malang; 2008.
 7. Katzung BG. Farmakologi Dasar
dan Klinik , Edisi 10. Jakarta:
EGC; 2007.
 8. Rao GS, Kapadia,
Ramachandran, Lida, Suzuki,
Tokuda. Synergistic Cytotoxicity
of Red Beet Root (*Beta vulgaris
L.*) Extract with Doxorubicin in
Human Pancreatic, Breast and
Prostate Cancer Cell Lines.
College of Pharmacy, Howard
University; 2013.
 9. Schwiebert R. The Laboratory
Mouse. Laboratory Animals
Centre National University of
Singapore. 2007: 3-23
 10. Robbins S, Kumar V. Buku Ajar
Patologi. Volume 2. Jakarta:
EGC; 2004.
 11. Vali L, Stefanovits-Banyai E,
Szentmihalyi K, Febel H, Sardi E,
Lugasi A, et al., Liver-protecting
effects of table beet (*Beta
vulgaris* var. *Rubra*) during
ischemia-reperfusion. *Nutrition*
23; 2007.
 12. Sabir, A. Pemanfaatan
Flavonoid di Bidang Kedokteran
Gigi. *Majalah Kedokteran Gigi*
(Dental Journal) Edisi Khusus
Temu Ilmiah III 2003: 81-87
 13. Jeffers, Melanie D. Tannins as
Anti-Inflammatory Agents. Miami
University, Oxford; 2006.
 14. Robinson, Trevor. Kandungan
Organik Tumbuhan Tinggi Edisi
keenam. Bandung: Penerbit ITB;
1995.
 15. Robbins dan Kumar. Buku Ajar
Patologi 1. Edisi 4. Jakarta. EGC;
1995.
 16. Price SA, LMC Wilson.
Pathofisiology Clinical Consept
of Deasease Processes.
Terjemahan Brahm U. Pendit et
al. Patofiology Konsep Klinik
Proses-Proses Penyakit. Edisi 6.
Bagian I. Jakarta: EGC; 2005.
 17. Shoenfeld, Gurewich, Gallant,
Pinkhas. Influence Dosage,
Method and Duration of
Administration on the Degree of
Leukocytosis. Sackler School of
Medicine. Israel; 1981.
 18. Kimin, Indiarto, Santoso, Dewi,
Santosa, Riyanti, Mulyawan,
Susanto dan Tofas. Farmakologi
untuk Sekolah Menengah
Farmasi. Jakarta: Departemen
Kesehatan; 2001.