

ARTIKEL PENELITIAN

**PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KATUK (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)
TERHADAP KADAR *TNF- α* PADA GIGI MARMUT YANG DIGERAKKAN
SEPARATOR ORTODONTI**

**(THE EFFECT OF KATUK LEAF EXTRACT ON *TNF-A* LEVELS IN *CAVIA COBAYA*
TEETH THAT MOVED BY ORTHODONTIC SEPARATOR)**

Hilda Herawati¹, Rahmadaniah Khaerunnisa², Euis Reni Yuslianti², Fadia Naura Adila¹

¹Departemen Ortodonti, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

²Departemen Biologi Oral dan Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

Email korespondensi: ery.unjani@yahoo.co.id

ABSTRAK

Masyarakat semakin paham mengenai pentingnya perawatan ortodonti. Ortodonti cekat terdiri dari komponen aktif dan pasif. Tekanan dari pemakaian komponen aktif dapat menginduksi sitokin proinflamasi, salah satunya *TNF- α* , sehingga menyebabkan nyeri. Daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) mengandung flavonoid, sehingga dapat menurunkan sitokin proinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun katuk terhadap kadar *TNF- α* . Penelitian adalah eksperimental menggunakan 46 ekor marmut betina dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberi dosis daun katuk 78,3 mg/kgBB. Pengamatan yang dilakukan pada pengujian ini yaitu *TNF- α* yang diambil dari sampel darah pada jantung marmut pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14. Sampel marmut diaplikasikan separator ortodonti pada gigi insisif kanan dan diberi ekstrak etanol daun katuk sesuai kelompok, setelah hari ke-14 dilakukan analisis *TNF- α* . Data dianalisis dengan uji T-independen ($p > 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan kelompok kontrol rerata kadar *TNF- α* tertinggi pada hari ke-3 sebesar 630,71 dan rerata terendah kadar *TNF- α* pada hari ke-7 sebesar 275,86. Kelompok perlakuan, rerata kadar *TNF- α* tertinggi pada hari ke-3 sebesar 595,26 dan rerata terendah kadar *TNF- α* pada hari ke-14 sebesar 209,99. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pengaruh daun katuk terhadap kadar *TNF- α* pada hari ke-3 ($p = 0,822$), hari ke-7 ($p = 0,185$) dan hari ke-14 ($p = 0,062$). Kesimpulan yang didapat dalam penelitian ini adalah ekstrak daun katuk berpengaruh terhadap peningkatan rerata kadar *TNF- α* namun tidak bermakna secara statistik.

Kata kunci: daun katuk, flavonoid, perawatan ortodonti, *TNF- α*

ABSTRACT

People are increasingly aware to the importance of orthodontic treatment. Fixed orthodontic consist of active and passive components. Pressure from the use of active components can induce proinflammatory cytokines, one of them is TNF- α , will causing pain. Katuk leaves (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) contain flavonoids that can reduce proinflammatory cytokines. The purpose of this study was to determine the effect of ethanol extract of katuk leaves on TNF- α levels. This study is an experimental study using 46 female *Cavia cobaya* with a control group and a group that was given a dose of 78.3 mg/kg BW of ethanol extract of katuk leaves. Observations made in this test were TNF- α taken from blood samples in *Cavia cobaya* hearts on day 3, day 7 and day 14 and analyzed by independent T-test ($p < 0.05$). Samples of *Cavia cobaya* were applied with orthodontic separator on the right incisor and given ethanol extract of katuk leaves according to the group, after the 14th day, we started the TNF- α analysis. The results showed in the control group that the highest average TNF- α level on day 3 was 630.71 and the lowest average TNF- α level on day 7 was 275.86. Meanwhile, in the the group with ethanol extract of katuk leaves, the highest average TNF- α level on day 3 was 595.26 and the lowest average TNF- α level on day 14 was 209.99. Statistically, TNF- α levels on day 3 ($p = 0.822$), day 7 ($p = 0.185$) and day 14 ($p = 0.062$) so there was no significant difference. It was concluded that ethanol extract of katuk leaves has effectiveness on TNF- α levels but not statistically significant.

Keywords: katuk leaves, flavonoid, orthodontic treatment, TNF- α

PENDAHULUAN

Perawatan ortodonti berkembang sejalan dengan tuntutan masyarakat bahwa gigi tidak hanya untuk mengunyah tetapi juga memiliki nilai estetika yang penting. Perawatan ortodonti bertujuan untuk mengoreksi maloklusi. Menurut *World Health Organization* (WHO), maloklusi adalah gangguan fungsional yang berpengaruh bagi kesehatan fisik dan emosional penderita sehingga memerlukan perawatan. Prevalensi maloklusi di Indonesia sekitar 80% dari jumlah populasi, hal ini masih tergolong tinggi.¹⁻³

Perawatan ortodonti saat ini telah banyak dilakukan oleh masyarakat, baik menggunakan ortodonti cekat maupun ortodonti lepasan. Ortodonti lepasan

memiliki beberapa komponen, yaitu plat akrilik dan klamer, sedangkan ortodonti cekat memiliki dua komponen, yaitu komponen aktif untuk menggerakkan gigi dan komponen pasif untuk membentuk pelekatan serta menahan komponen aktif.⁴⁻⁶

Gerakan gigi akibat komponen ortodonti didapat dari gaya mekanis pada gigi sehingga terbentuk daerah tarikan dan tekanan pada ligamen periodontal yang menyebabkan terjadinya remodeling tulang akibat proses resorpsi dan aposisi tulang sehingga terjadi perubahan posisi gigi. Penggunaan komponen ortodonti akan menginduksi respons inflamasi, sehingga akan terjadi perubahan vaskuler yang diikuti oleh sintesis *growth factor*, sitokin

dan prostaglandin. Mediator tersebut akan mengaktifasi remodeling tulang alveolar, melalui resorpsi dan aposisi tulang. Selama memakai komponen ortodonti, daerah ligamen periodontal yang mengalami regangan (tarikan), terdapat penurunan proliferasi fibroblas, osteoblas, dan sel prekursor sementoblas, sedangkan pada daerah tekanan (tertekan) di permukaan tulang alveolar, terdapat peningkatan proliferasi osteoklas. *TNF- α* berperan dalam menginduksi osteoklastogenesis. *TNF- α* diproduksi makrofag yang berfungsi juga untuk menginduksi pembentukan sitokin interleukin (IL) yaitu IL-1 dan IL-6 pada proses inflamasi pergerakan gigi dan berpengaruh dalam proses resorpsi tulang pada pergerakan gigi.⁷⁻⁹

Komponen ortodonti yang digunakan pada penelitian ini adalah separator, kegunaannya yaitu untuk melonggarkan kontak interproksimal agar tercipta ruang diantara dua gigi yang berdekatan, umumnya untuk pemasangan *band*. Separator jenis *elastic module* paling umum digunakan.^{6,10}

Perubahan pada gigi dan jaringan pendukungnya dapat terjadi akibat dari tekanan komponen ortodonti. Pada fase inisial dalam biomekanika pergerakan gigi, terjadi banyak reaksi, seperti migrasi sel leukosit dari pembuluh darah kapiler ligamen periodontal dan juga perubahan vaskuler. Ketika komponen ortodonti

memberikan tekanan mekanis, hal tersebut akan menginduksi faktor pertumbuhan, pelepasan prostaglandin dan sitokin seperti IL-6, *TNF- α* dan IL-1.⁹

Daun katuk mengandung banyak provitamin A dalam bentuk β -karotin, vitamin C, protein, dan mineral. Daun ini juga mengandung fitokimia yang lebih tinggi dibanding sayuran lain, diantaranya senyawa polifenol, yang terbagi lagi menjadi 2 golongan yaitu flavonoid dan tanin. Selain itu, juga terdapat senyawa karotenoid, terpenoid, alkaloid, sterol, vitamin C, dan tanin pada katuk. Semua senyawa tersebut memiliki manfaat spektrum luas seperti antioksidan, antiinflamasi, antiulser, antilipid, antikarsinogen, antidiabetes, imunoregulasi, dan antidiare.^{11,12-14}

Manfaat antioksidan dari daun katuk, sebagian besar berasal dari adanya senyawa fitokimia golongan polifenol yaitu flavonoid. Bagi manusia sendiri, flavonoid berkhasiat farmakologi dan aktivitas biologis, serta bersifat melindungi kesehatan manusia dan juga dapat mencegah kanker karena antioksidannya yang begitu baik. Flavonoid adalah golongan fenol alam yang besar dan terdapat pada sebagian besar tumbuhan tingkat tinggi atau berbiji tertutup (*Angiospermae*).^{11,15,16}

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kelompok riset eksperimental dengan rancangan *post test control group design*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun katuk terhadap kadar *TNF- α* pada gigi marmut yang digerakkan separator ortodonti. Penelitian ini telah mendapatkan etik dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran dengan surat etik nomor 964/UN6.KEP/EC/2021. Penelitian dilakukan pada bulan September 2021 sampai Januari 2022 di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Jenderal Achmad Yani, Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Sampel dan Objek Penelitian

Marmut (*Cavia cobaya*) diperoleh dari peternakan Cililin, dan sebelumnya telah melewati masa adaptasi selama 7 hari di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran. Kriteria inklusi dari subjek penelitian ini adalah marmut betina, gerak aktif, merespons rangsangan dengan baik, usia 2 - 4 bulan, berat badan 350 – 450 gram, dan berasal dari satu tempat pembiakan serta diberi pakan yang sama. Kriteria Eksklusi adalah kondisi marmut sakit, memiliki diastema pada gigi

insisifnya, separator ortodonti lepas sebelum masa pengamatan dan marmut mati saat proses penelitian. Objek penelitian ini adalah ekstrak daun katuk, yang didapat dari Kebun Obat Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani. Jumlah sampel terdiri atas 2 kelompok, yaitu kelompok 1 adalah kelompok kontrol negatif, hanya diaplikasikan karet separator dan kelompok 2 adalah kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun katuk 78,3 mg/kgBB dan diaplikasikan karet separator. Jumlah minimal sampel penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus Federer dan di dapatkan 23 ekor marmut per kelompok, yaitu 3 ekor marmut pada hari ke-3, 3 ekor marmut pada hari ke-7, dan 17 ekor marmut pada hari ke-14. Jumlah keseluruhan adalah 46 ekor sampel marmut.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat untuk perlakuan, alat pemeliharaan, alat pembuatan ekstrak, alat pengambilan sampel dan alat pemeriksaan kadar *TNF- α* . Alat untuk perlakuan, yaitu *scalpel* dan tang separator. Alat pemeliharaan, yaitu kandang marmut dengan alas bak dari jalinan kawat, timbangan digital untuk menimbang berat badan marmut, dan tempat untuk makan minum marmut. Alat pembuat ekstrak, yaitu tabung erlenmeyer, oven, pH meter, neraca analitik, maserator, dan *rotary*

evaporator. Alat pengambilan sampel, yaitu spuit 5 cc, *vacuum blood tube*, dan *microtube* 1,5 ml. Alat pemeriksaan kadar *TNF- α* , yaitu *TNF ELISA kit*, *microplate reader* dengan filter $450 \pm 10\text{nm}$, Pipet presisi tunggal atau *multiple-channel* dan ujung pipet dengan ujung *disposable*, *Eppendorf tubes*, air distalasi, 64 sumuran, dan *plate sealer*. Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain, bahan untuk pembuatan ekstrak daun katuk, bahan pewarnaan sediaan dan bahan untuk perlakuan. Bahan pembuatan ekstrak katuk, yaitu katuk basah, pelarut etanol dan kertas saring. Bahan untuk perlakuan, yaitu separator ortodonti merek Forestadent. Bahan untuk pemeriksaan kadar *TNF- α* , yaitu larutan kerja reagen deteksi A, reagen deteksi B, larutan substrat *tetramethyl benzidine*, *wash buffer*, dan *stop solution*.

Prosedur

Tahap pertama merupakan tahap membuat sediaan dengan mengekstraksi zat aktif pada daun katuk. Daun katuk basah sebanyak 1 kg diberi alas kapas dan dikeringkan dengan memasukkan ke dalam oven bersuhu 40°C dalam 24 jam. Kemudian, simplisia yang sudah kering dihaluskan dengan blender dan disaring menggunakan mesh 30. Simplisia kering daun katuk ditimbang dengan hasil 250 g, lalu dimasukkan pada maserator dan ditambahkan pelarut etanol 96% ke dalam

ampas pada maserator berulang kali hingga pelarut etanol yang keluar maserator tidak berwarna lagi, kurang lebih 5-6 kali rendaman. Jika sudah, diuapkan dengan penguap berputar (*rotary evaporator*) dan dipekatkan dengan tangas air hingga pekat atau hingga tidak ada lagi pelarut etanol yang menetes pada *rotary evaporator*.

Selanjutnya, persiapan marmut dilakukan dengan menempatkan marmut pada kandang selama 7 hari. Setelah diadaptasi, karet separator ortodonti dipasangkan pada semua kelompok marmut dengan menggunakan tang separator di satu gigi insisif pada rahang bawah marmut yang sebelumnya sudah dianestesi intraperitoneal di 2/3 posterior abdomen kanan dengan ketamin 20 mg/kgBB. Pemasangan karet separator dilakukan selama 14 hari, dengan pergantian karet separator pada hari ke-8. Setelah itu, ekstrak daun katuk yang sebelumnya sudah diencerkan dengan larutan CMC, diberikan secara oral pada 1 kelompok perlakuan dengan dosis 78,3 mg/kgBB.

Masa aktivasi karet separator sampai 14 hari, setelah itu, eutanasia pada penelitian ini, marmut diberi anestesi overdosis dengan ketamin sebanyak 30 mg/kgBB.

Sampel pada penelitian ini menggunakan darah yang diambil dari jantung marmut yang telah dieuthanasia. Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke-3, ke-7 dan ke-14 setelah perlakuan.

Darah diambil sebanyak 2 ml dan ditampung dalam *vacuum blood tube*. Setelah itu, disentrifugasi pada 4000 rpm selama 15 menit untuk memperoleh serum dan tempatkan sampel pada *microtube* kemudian disimpan pada suhu -20°C .

Sampel darah diukur dengan metode ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*), menggunakan TNF ELISA *Kit*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis *TNF- α* pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

Berikut analisis dari rerata kadar *TNF- α* hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-14 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun katuk dengan dosis 78,3 mg/kgBB pada Tabel 1.

Tabel 1 Rerata kadar *TNF- α*

Hari	Kelompok Kontrol	Kelompok Perlakuan
	rerata \pm SD	rerata \pm SD
3	630,71 \pm 231,32	595,26 \pm 109,25
7	275,86 \pm 180,43	536,32 \pm 217,31
14	305,53 \pm 161,01	209,99 \pm 125,31

Berdasarkan dari Tabel 1, menunjukkan rerata kadar *TNF- α* tertinggi pada kelompok kontrol adalah pada hari ke-3, yaitu 630,71 dan terendah adalah hari ke-7, yaitu 275,86. Sedangkan pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun katuk dengan dosis 78,3 mg/kgBB, rerata kadar *TNF- α* tertinggi adalah pada hari ke-3, yaitu 595,26 dan terendah adalah pada hari ke-14, yaitu 209,99.

Uji normalitas menggunakan uji Saphiro Wilk dari data semua kelompok penelitian ini, menunjukkan nilai

probabilitas lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$). Jadi, uji statistik yang dipakai pada penelitian ini adalah uji *T-Test independent*, karena data berdistribusi normal dan sampel yang digunakan tidak berpasangan.

Pengaruh Ekstrak Daun Katuk terhadap *TNF- α* pada Gigi Marmut

Berikut Tabel 2 menunjukkan pengaruh ekstrak daun katuk dengan dosis 78,3 mg/kgBB terhadap kadar *TNF- α* pada gigi marmut.

Tabel 2 Pengaruh ekstrak daun katuk terhadap kadar *TNF- α* Kelompok kontrol dan perlakuan

Hari	Rarata			Nilai P
	Kontrol	Perlakuan	Selisih	
3	630,71	595,26	35,45	0,822
7	275,86	536,32	-260,46	0,185
14	305,53	209,99	95,54	0,062

Berdasarkan Tabel 2, nilai p pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14 lebih dari 0,05. Hal ini dapat diartikan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna Hasil hipotesis dari penelitian ini adalah H₀, yaitu ekstrak daun katuk dengan dosis 78,3 mg/kgBB berpengaruh terhadap kadar *TNF- α* pada gigi marmut yang digerakkan separator ortodonti, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

TNF- α merupakan salah satu sitokin yang berperan penting saat terjadinya inflamasi, hilangnya pelekatan jaringan ikat dan resorpsi tulang alveolar, yang sekresi utamanya berasal dari makrofag. Namun selain diproduksi oleh makrofag, *TNF- α* diaktivasi oleh sel mast, limfosit T, dan sel *Natural Killer* (NK).¹⁷⁻¹⁹

Penurunan rerata kadar *TNF- α* terjadi karena sudah berakhirnya fase inflamasi dan mulai masuk ke fase proliferasi. Pada fase inflamasi hari ke-5 masih terdapat kadar *TNF- α* namun jumlahnya menurun. Penelitian Enggardipta dkk. tahun 2016, melalui pembuatan preparat histologis dari rahang gigi tikus, menyebutkan makrofag dan limfosit mulai meningkat pada hari ke-

3 dan terbanyak pada hari ke-5. Kemudian, fase inflamasi berakhir dan memasuki fase proliferasi, sehingga makrofag dan limfosit mengalami penurunan pada hari ke-7 dan hari ke-14.²⁰

Hasil dari penelitian ini adalah hasil analisis kadar *TNF- α* yang didapat dari sampel darah jantung marmut, sejalan dengan penelitian sebelumnya, yaitu penelitian Yudandi S tahun 2017, dengan pembuatan preparat histologi dari organ duodenum, ekstrak etanol daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) dengan dosis 48,6 mg/200g BB mampu menurunkan secara bermakna ekspresi *TNF- α* pada tikus putih. Menurut penelitian Tjahjani dkk. tahun 2016, dengan pembuatan kultur makrofag dari cairan peritoneal, pemberian ekstrak etanol daun ungu yang memiliki kandungan utama flavonoid, pada dosis 300 mg/kgBB dapat menurunkan kadar *TNF- α* dan NO pada mencit Swiss yang diinfeksi *S. aureus* secara bermakna. Rerata kadar *TNF- α* pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun katuk dengan dosis 78,3 mg/kgBB

pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, secara statistik perbedaan kadar *TNF- α* pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak bermakna.

Herawati tahun 2021 melaporkan bahwa ekstrak etanol daun katuk dengan dosis 39,15 mg/kgBB, 78,3 mg/kgBB, dan 156,5 mg/kgBB terbukti efektif terhadap penurunan osteoklas tulang alveolar marmut. Osteoblas dan osteoklas berperan dalam proses remodeling gigi dalam pergerakan gigi ortodonti dan *TNF- α* sebagai sitokin yang dikeluarkan pada fase inflamasi berperan mengatur pembentukan osteoklas. Daun katuk dengan kandungan flavonoid bersifat antiinflamasi apabila diberikan pada tikus yang mengalami proses inflamasi karena pergerakan gigi. Hal tersebut akan berdampak pada berkurangnya tanda inflamasi diantaranya nyeri akibat pemakaian komponen ortodonti.^{4,9,21}

Daun katuk sendiri mengandung kadar flavonoid yang tinggi. Flavonoid mengikat ion-ion logam, menangkap radikal bebas, *anti-lipid peroxidative* dan menyumbangkan ion hidrogen dalam perannya sebagai antioksidan. Flavonoid dibagi menjadi 9 kelompok, yaitu isoflavon, aurone, biflavonil, glikoflavon, flavanol, antosianin, proanthosianin, flavon, serta khalkon. Flavonoid dapat menangkap radikal bebas setelah diberi atom hidrogen

oleh gugus hidroksil. Radikal yang stabil menyebabkan ROS menurun, yang berbanding lurus dengan aktivitas stres oksidatif, sehingga jalur aktivasi NF- κ B terhambat. Penghambatan jalur NF- κ B menyebabkan penurunan faktor transkripsi (*transcription factor*) untuk sitokin proinflamasi termasuk TNF-Alpha. Jika sitokin proinflamasi tidak terbentuk, maka akan berhubungan dengan menurunnya aktivitas sel inflamasi dan meredakan nyeri akibat pemasangan separator ortodonti.^{17,22,23}

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun katuk dengan dosis 78,3 mg/kgBB berpengaruh terhadap kadar *TNF- α* pada gigi marmut yang digerakkan separator ortodonti, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

KONFLIK KEPENTINGAN

Kami menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada para profesional yang telah membantu penelitian dan penyusunan artikel ini yaitu asisten laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Unjani, laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Unpad, dan Dr Satuman

Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ardhana W. Identifikasi perawatan ortodontik spesialisik dan umum. *Maj Ked Gi Ind.* 2013;20(1):1–8.
2. Meindari S, Taadi, Widayati A. The relation between pain after using fixed orthodontic appliance and follow-up compliance of patients in Kusuma Dental Care Clinic. *J Kesehat Gigi.* 2020;7(1):35–9.
3. Ratya Utari T, Kurnia Putri M. Orthodontic treatment needs in adolescents aged 13-15 years using orthodontic treatment needs indicators. *J Indones Dent Assoc.* 2019;2(2):49–55.
4. Herawati H, Syarifah S. Effectiveness of katuk leaves ethanol extract to amount of osteoblast and osteoclast in orthodontic treatment. *Journal of Health and Dental Sciences.* 2021;1(1):39-49.
5. Yustisia P, Utama MD, Achmad H. The influence of fixed orthodontic treatment on tooth discoloration among dental students in makassar , indonesia. 2021;25(4):10720–8.
6. Sinaga BS. Perbedaan jarak pergerakan gigi ortodonti terhadap waktu pada guinea pig. Medan: Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Sumatera Utara. 2018.
7. Erwansyah E, Fajriani, Ferry AN. Persepsi rasa sakit terhadap perawatan ortodontik. *Makassar Dent J.* 2020;9(3):177–80.
8. Tjahjani NP, Kristina TN, Lestari ES. Efektivitas ekstrak etanol daun ungu (*Gratophyllum pictum (L.)*) untuk menurunkan kadar TNF- α dan NO. *Pharmaciana.* 2016;6(2):191–200.
9. Amvitasari R. Efek pemberian kafein terhadap jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar gigi marmut (*cavia cobaya*) yang diinduksi gaya mekanis ortodonti. Medan: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara. 2016.
10. Tarvade Daokar S. Separators in orthodontics: a review. *Orthod J Nepal.* 2016;6(1):37–40.
11. Santoso U. Katuk, tumbuhan multi khasiat. Badan Penerbit Fak Pertan Univ Bengkulu. 2014 Nov 7;9–63.
12. Prakoso YA, Puspitasari, Rini CS, Aliviameita A, Salasia SIO, Kurniasih, et al. The Role of *Sauropus androgynus (L.) Merr.* Leaf Powder in the Broiler Chickens Fed a Diet Naturally Contaminated with Aflatoxin. *J Toxicol.* 2018.
13. Desnita R, Luliana S, Anastasia DS. Antiinflammatory activity patch ethanol extract of leaf katuk (*Sauropus androgynus L. Merr.*). *J Ilmu Kefarmasian Indones.* 2018;16(1):1.

14. Proklamasiningsih E, Budisantoso I, Maula I. Pertumbuhan dan kandungan polifenol tanaman katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) pada media tanam dengan pemberian asam humat. *Al-Kaunyah J Biol.* 2019;12(1):96–102.
15. Cikita I, Hasibuan IH, Hasibuan R. Pemanfaatan flavonoid ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus* (L) merr) sebagai antioksidan pada minyak kelapa. *J Tek Kim USU.* 2016;5(1):46.
16. Djamil R, Zaidan S. Isolasi senyawa flavonoid dari ekstrak metanol daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr), euphorbiaceae. *J Ilmu Kefarmasian Indones.* 2017;14(1):58.
17. Fatimatuzzahro N, Ermawati T, Prasetya RC, Destianingrum PQ. Efek pemberian gel ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap jumlah osteoblas dan osteoklas pada tulang alveolar tikus periodontitis The effect of robusta coffee bean (*Coffea canephora*) extract gel on the number of osteoblasts and ost. *Padjadjaran J Dent Res Students.* 2020 Oct 31;4(2):128.
18. Rachmawati N. Pengaruh pemberian salep ekstrak kulit apel manalagi (*Malus sylvestris* mill) terhadap pertumbuhan epidermis dan ekspresi tumor necrosis factor alpha (tnf- α) sebagai penyembuh luka insisi pada hewan coba tikus *Rattus novergicus*. Malang: Fakultas Kedokteran. Malang: Fakultas Kedokteran. Universitas Brawijaya. 2017;
19. Andari K, Normasari R, Hasan M. Effect of lemuru (*Sardinella longiceps*) fish oil on tumor necrosis factor (tnf- α) expression of cartilage that induced by complete Freud's adjuvant. *e-Jurnal Pustaka Kesehat.* 2017;5(1):1–5.
20. Enggardipta RA, Haniastuti T, Handajani J. Efek eugenol terhadap jumlah sel inflamasi pada pulpa gigi molar tikus Sprague Dawley. *Maj Ked Gi Ind.* 2016;2(2):71.
21. Fakhirah ND. Ekspresi osteoprotegerin pada daerah tarikan tulang alveolar gigi tikus wistar jantan yang diinduksi gaya mekanik ortodonti dengan aplikasi natrium fluorida (naf). Jember: Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Jember. 2018.
22. Enola J, Prasetyawan S, Vidiastuti D. Profil protein lambung tikus model ulkus peptikum hasil induksi aspirin dengan terapi ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus*). *ARSHI Vet Lett.* 2018;2(1):9–10.
23. Suryarahman S. Genistein topikal menurunkan ekspresi tnf- α (tumor necrosis factor alpha) pada kornea mata tikus (*Rattus novergicus* strain wistar) model inflamasi. Malang: Fakultas Kedokteran. Universitas Muhammadiyah. 2016.