

PERBEDAAN KADAR LEUKOSIT TIKUS WISTAR JANTAN (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI *PORPHYROMONAS GINGIVALIS* SETELAH DIBERI LARUTAN MADU LEBAH BARAT (*APIS MELLIFERA*) KONSENTRASI 50% DENGAN *CHLOROHEXIDINE GLUCONATE* 0,2%

Nur Rahmah Hasanuddin¹, Rachmi Bachtiar², Yusrini Selviani³, Rini Pratiwi⁴, Nur Qayyim⁵

^{1,2,3,4,5}Universitas Muslim Indonesia

Email: nurrahmah.hasanuddin@umi.ac.id¹, nurqayyim20@gmail.com⁵

ABSTRAK

Periodontitis kronis adalah inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh bakteri *porphyromonas gingivalis*. Bakteri ini akan memicu respon tubuh yang menyebabkan peningkatan jumlah leukosit atau leukositosis. Madu lebah barat (*Apis mellifera*) memiliki efek antiinflamasi yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Untuk mengetahui perbedaan kadar leukosit tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi *porphyromonas gingivalis* setelah diberi larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% dengan larutan *chlorohexidine gluconate* 0,2%. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *post control only design* menggunakan hewan coba tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*). Terdapat 2 kelompok yaitu kelompok 1 induksi bakteri *porphyromonas gingivalis* dengan aplikasi larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% dan kelompok 2 induksi bakteri *porphyromonas gingivalis* dengan aplikasi *chlorohexidin gluconate* 0,2%. Induksi bakteri dilakukan secara intrasulkuler. Pemberian terapi sebanyak 1 kali sehari selama 3 hari. Pengambilan darah melalui jantung/intakardial. Penghitungan kadar leukosti menggunakan *hematology analyzer*. Pada kelompok 1 kadar leukosit dengan nilai rata-rata $12.319 \times 10^3/\text{uL}$. Pada kelompok 2 kadar leukosit dengan nilai rata-rata $9.676 \times 10^3/\text{uL}$. Terdapat perbedaan kadar leukosit pada tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diberi larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) dengan konsentrasi 50% dengan yang diberi *chlorohexidine gluconate* 0,2%.

Kata Kunci: *Apis Mellifera*, Kadar Leukosit, *Porphyromonas Gingivalis*.

ABSTRACT

Chronic periodontitis is an inflammation of the supporting tissues of the teeth caused by Porphyromonas gingivalis bacteria. This bacterium triggers the body's response, leading to an increase in the number of leukocytes, or leukocytosis. Western honey (Apis mellifera) has anti-inflammatory effects that can inhibit bacterial growth. To determine the difference in leukocyte levels of male Wistar rats (Rattus norvegicus) exposed to Porphyromonas gingivalis after

*being treated with a 50% concentration of Western honey solution (*Apis mellifera*) and 0.2% Chlorhexidine Gluconate. This study is an experimental laboratory research with a post-control-only design using male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) as subjects. There are two groups: Group 1 is induced with *Porphyromonas gingivalis* and treated with a 50% concentration of Western honey solution (*Apis mellifera*), and Group 2 is induced with *Porphyromonas gingivalis* and treated with a 50% concentration of Western honey solution (*Apis mellifera*). The bacterial induction was performed intradentally. The treatment was administered once daily for 3 days. Blood was taken via cardiac (intracardiac) puncture. Leukocyte levels were measured using a hematology analyzer. Group 1 showed an effect on leukocyte levels with an average value of $12.319 \times 10^3/\mu\text{L}$. Group 2 showed an effect on leukocyte levels with an average value of $9.676 \times 10^3/\mu\text{L}$. A 50% concentration of Western honey solution (*Apis mellifera*) has a significant effect in reducing leukocyte levels in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) that were induced with *Porphyromonas gingivalis*.*

Keywords: *Apis Mellifera, Leukocyte Levels, Porphyromonas Gingivalis.*

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merupakan kelainan yang kronis dengan ditandai dengan adanya peradangan dan kerusakan terhadap struktur pendukung gigi. Penyakit periodontal terjadi karena interaksi kompleks antara biofilm di subgingiva dan proses inflamasi imun pada jaringan periodontal mulut sebagai respon terhadap bakteri dan akumulasi plak.¹ Gingivitis dan periodontitis adalah jenis penyakit periodontal yang sering dijumpai. Gingivitis adalah yang paling umum dan dapat menyerang segala usia karena penumpukan plak. Secara klinis gingivitis ditandai dengan warna gingiva yang merah hingga kebiruan, kontur gusi yang membesar akibat edema, dan mudah berdarah saat terangsang seperti saat makan atau menggosok gigi.² Periodontitis adalah inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang diakibatkan oleh mikroorganisme tertentu, menyebabkan kerusakan bertahap pada ligamen periodontal dan tulang alveolar, serta pembentukan poket atau resesi gusi. Mikroorganisme patogen yang paling sering menyebabkan penyakit periodontal terutama periodontitis kronis adalah bakteri *porphyromonas gingivalis*.³

Porphyromonas gingivalis adalah bakteri anaerob gram-negatif yang berperan dalam perkembangan periodontitis, suatu penyakit inflamasi yang merusak jaringan pendukung gigi dan dapat mengakibatkan kehilangan gigi. Bakteri ini biasanya terdapat pada individu dengan jaringan periodontal yang sehat di area sulkus subgingiva sebagai bagian dari flora normal.

Namun, ketika jumlahnya meningkat, bakteri ini dapat berubah menjadi patogen yang menyebabkan penumpukan plak dan inflamasi pada rongga mulut.⁴ Inflamasi pada rongga mulut yaitu jaringan periodontal salah satunya disebabkan oleh bakteri *porphyromonas gingivalis* yang akan menimbulkan suatu respon pada tubuh. Respon ini dapat mengakibatkan akan terjadinya leukositosis atau peningkatan jumlah leukosit pada tubuh yang berfungsi untuk meningkatkan kekebalan dalam mempertahankan kondisi tubuh terhadap inflamasi.⁵

Perawatan awal yang dapat dilakukan pada penyakit periodontitis kronis adalah dengan menghilangkan faktor etiloginya dengan cara melakukan *scaling*, *root planning* dan kuretase. Perawatan alternatif untuk mencapai keseimbangan antara host dan mikroorganisme plak meliputi kontrol plak dan penggunaan obat kumur. Kontrol plak berfungsi untuk mengurangi penumpukan mikroorganisme dalam plak.⁶ WHO (*World Health Organization*) merekomendasikan penggunaan obat herbal untuk menjaga kesehatan masyarakat, serta untuk mencegah dan mengobati penyakit, terutama penyakit degeneratif kronis.⁷ Salah satu bahan alami yang dapat memberikan pengaruh pada bakteri *porphyromonas gingivalis* yang merupakan bakteri penyebab periodontitis kronis yaitu dengan larutan madu sebagai antiinflamasi yang memiliki efek osmotik, keasaman, hydrogen peroksida faktor fitokimia, glukosa yang cukup tinggi dan senyawa metabolik sekunder.⁸

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi dan Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia serta di Laboratorium Hematologi Makassar *Pet Clinic*. Penelitian ini adalah penelitian eksperimen dengan *post test with control group design* dengan kelompok kontrol. Populasi dalam penelitian ini adalah Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*), dan sampelnya adalah darah tikus wistar yang diambil setelah perlakuan untuk kemudian dihitung kadar leukositnya. Kriteria inklusi Tikus berjenis kelamin jantan, Tikus yang sehat, Tikus yang memiliki jaringan lunak mukosa yang sehat, Tikus dengan berat badan 150-200 g, Tikus berumur 2-3 bulan. Sebanyak 32 ekor sampel digunakan dan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok 1 berjumlah 16 ekor sebagai perlakuan yang menerima pemberian madu lebah barat (*Apis Mellifera*) dengan konsentrasi 50% dan kelompok 2 berjumlah 16 ekor sebagai kontrol.

Proses penelitian ini dimulai dengan adaptasi tikus selama 1 minggu, diikuti dengan pengelompokan, dan kemudian induksi bakteri *porphyromonas gingivalis* dilakukan pada

hari ke-1 setelah adaptasi. Setelah induksi dibiarkan sampai hari 7 hari tanpa adanya perlakuan khusus. Hari ke-8, 9 dan 10 dilakukan pemberian *chlorohexidin gluconate* 0,2% untuk kelompok 1 dan larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% pada kelompok 2. Pada hari ke-11 dilakukan *sacrificed*/pembedahan mulai abdomen hingga torax lalu dilakukan pengambilan darah dari jantung/intrakardial disaat masih berdetak. Darah yang telah diambil disimpan pada tabung vacuntainer yang berisi EDTA 10% dengan suhu 2-4 derajat. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan SPSS for Windows, dengan menentukan frekuensi masing-masing kelompok dan melakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk. Jika data terdistribusi normal, maka digunakan uji *Independent t-test* untuk melihat perbedaan kadar leukosit tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi *Porphyromonas Gingivalis* setelah diberi larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% dengan *chlorohexidine gluconate* 0,2%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi *porphyromonas gingivalis* setelah pemberian larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% berdasarkan kadar leukositnya

Tabel 1 Distribusi hewan coba dengan aplikasi larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) Konsentrasi

Kategori Kadar Leukosit	n	Rerata Kadar Leukosit
Leukopenia < (6-17 x 10 ³ /uL)	0	0
Normal (6 x 10 ³ /uL)	13	11,1
Leukositosis > (6-17 x 10 ³ /uL)	3	17,2
Total	16	12

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa kategori kadar leukosit tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) setelah pemberian larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% sebagian besar dalam kategori normal.

Distribusi tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi *porphyromonas gingivalis* setelah pemberian larutan *chlorohexidine gluconate* 0,2% berdasarkan kadar leukositnya

Tabel 2 Distribusi hewan coba dengan aplikasi larutan *chrolohexidin gluconate* 0,2%

Kategori Kadar Leukosit	n	Rerata Kadar Leukosit
Leukopenia < (6-17 x 10 ³ /uL)	2	5,5
Normal (6 x 10 ³ /uL)	13	11,9
Leukositosis > (6-17 x 10 ³ /uL)	1	18,6
Total	16	12

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa kategori kadar leukosit tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) setelah pemberian *chrolohexidin gluconate* 0,2% sebagian besar dalam kategori normal.

Hasil uji normalitas menunjukkan nilai *p-value* pada kelompok terapi madu lebah barat sebesar 0.389 sedangkan pada kelompok terapi *chrolohexidin gluconate* 0,2% sebesar 0.146. Ini menunjukkan bahwa nilai *p-value* yang diperoleh lebih besar dibandingkan dengan 0.05 (*p-value* > 0.05), sehingga disimpulkan bahwa data berdistribusi normal, sehingga untuk uji perbandingan menggunakan uji *independent t test*.

Distribusi kadar leukosit tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi *porphyromonas gingivalis* setelah pemberian larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% dan *chlorohexidine gluconate* 0,2%

Tabel 3. Hasil uji *independent t test* perbedaan kadar leukosit tikus wistar (*Rattus Norvegicus*)

Kelompok	Rata-rata	<i>P-Value</i> Uji T
Aplikasi Madu Lebah Barat	12.32	0.044*
Aplikasi <i>Chrolohexidin</i> 0,2%	9.67	

Ket : Uji Independent T, *signifikan (*p-value*<0.05)

Berdasarkan tabel 3 rata-rata nilai leukosit pada setiap kelompok perlakuan yaitu pemberian larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% dan terapi *chrolohexidin*

gluconate 0,2%. Pada kelompok perlakuan pemberian larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% diperoleh nilai rata-rata leukosit sebesar $12.319 \times 10^3/\text{uL}$ dengan standar deviasi sebesar 3.565, sedangkan pada kelompok perlakuan pemberian *chrolohexidin gluconate* 0,2% diperoleh nilai rata-rata leukosit sebesar $9.675 \times 10^3/\text{uL}$ dengan standar deviasi sebesar 3.533. Ini menunjukkan bahwa rata-rata nilai leukosit hasil aplikasi *chlroohexidin glucontae* 0,2% besar dibandingkan dengan aplikasi madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50% dengan selisih sebesar $2.644 \times 10^3/\text{uL}$.

Hasil uji *independent t test* menunjukkan nilai *p-value* sebesar 0.044 yang lebih kecil dibandingkan dengan 0.05 (*p-value*<0.05), ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadarleukosit antara perlakuan terapai madu lebah barat (*Apis Meliifera*) konsentrasi 50% dengan terapi *chrolohexidin gluconate* 0,2% dan memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan kadar leukosit tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang telah diinduksi *porphyromonas gingivalis*.

Pembahasan

Meningkatnya jumlah leukosit dalam darah menandakan adanya peradangan/inflamasi yang sering disebabkan oleh bakteri. Bakteri yang dapat memicu peningkatan leukosit salah satunya *porphyromonas gingivalis*.⁹ Umumnya jumlah leukosit normal pada tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) sekitar $6-17 \times 10^3/\text{uL}$.¹⁰ Madu lebah barat (*Apis Mellifera*) memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ramadhani A dkk larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) dapat menghambat dan membunuh bakteri *porphyromonas gingivalis*. Hal ini disebabkan oleh tingginya kandungan gula, pH yang relatif asam serta rendahnya kandungan protein dalam madu tersebut. Madu mengandung dua jenis antioksidan: enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis pada madu termasuk katalase, glukosa oksidase, dan peroksidase, sedangkan antioksidan non-enzimatis meliputi asam askorbat, asam amino, dan protein.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Hasanuddin NR dkk menunjukkan bahwa larutan madu lebah barat (*Apis mellifera*) dengan konsentrasi 50% memiliki rata-rata diameter daya hambat sebesar 27,01 mm. Hal ini menempatkannya dalam kategori daya hambat yang sangat kuat terhadap bakteri *porphyromonas gingivalis*.¹¹

Penelitian ini menemukan bahwa larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) dengan konsentrasi 50% dapat menurunkan kadar leukosit pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*)

yang telah diinduksi bakteri *porphyromonas gingivalis*. Hal ini disebabkan oleh tingginya kandungan glukosa dalam madu yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Keasaman madu yang tinggi meningkatkan konsentrasi ion hidrogen, yang mengganggu gradien transmembran sel bakteri sehingga mengurangi pertumbuhannya. Senyawa hidrogen peroksida (H_2O_2) dalam madu berperan dalam membunuh mikroorganisme patogen yang dapat meningkatkan kadar leukosit. Selain itu, senyawa organik aktif seperti polifenol, inhibin, dan glikosida merusak dinding sel bakteri, menghambat dan membunuh bakteri, serta memiliki efek osmotik tinggi, sifat fitokimia alami dan adanya senyawa metabolik sekunder.¹²

Senyawa metabolik sekunder yang dimiliki oleh madu lebah barat (*Apis Mellifera*) ialah senyawa fenolik, flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid. Senyawa fenol yang berfungsi sebagai penghambat produksi mediator inflamasi yang berlebihan sehingga mengurangi lama peradangan pada tahap penyembuhan luka.¹³ Senyawa fenol masuk ke sel bakteri melewati dinding bakteri dan membran sitoplasma, didalam sel senyawa fenol mampu mengakibatkan penggumpalan (denaturasi) protein sehingga proses metabolisme bakteri menjadi inaktif dan pertumbuhan bakteri terhambat. Flavonoid adalah kelompok fenol yang memiliki kemampuan dalam menghambat proses metabolisme. Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi dan mentabilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Flavonoid dapat menetralkan radikal bebas yang menyebabkan peningkatan leukosit atau leukositosis. Flavonoid bekerja bersama senyawa aktif radikal untuk mengubah radikal aktif menjadi tidak aktif, sehingga membantu mengurangi proses inflamasi. Ini terjadi karena penurunan radikal bebas mengurangi aktivasi NF- κ B, yang pada gilirannya mengurangi produksi IL-8. IL-8 memainkan peran kunci dalam leukositosis, sehingga penurunan produksi IL-8 berkontribusi pada penurunan jumlah total leukosit dalam darah.¹⁴ Penelitian yang telah dilakukan oleh Putri MF dkk bahwa perlakuan dengan sediaan nanopartikel kitosan ekstrak etanol memberikan efek terhadap kadar penurunan leukosit dalam darah. Senyawa metabolik sekunder berupa flavonoid, tannin, saponin dan terpenoid yang memiliki potensi mencegah dan menangkal radikal bebas yang dihasilkan oleh ekstrak etanol daun mimba seperti flavonoid, tannin, saponin, dan terpenoid, memiliki potensi untuk mencegah dan menetralkan radikal bebas. Flavonoid membantu menghambat pertumbuhan sel bakteri, sementara tannin menstabilkan radikal bebas dengan menangkap elektron bebas dan berfungsi sebagai penghambat reaksi berantai pertumbuhan radikal bebas.¹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Pramesawari SD dkk menemukan bahwa melatonin memiliki efek dalam mengurangi kadar leukosit pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang menderita luka bakar. Luka bakar menyebabkan inflamasi yang berdampak pada sistem kekebalan tubuh, sehingga kadar leukosit meningkat. Melatonin diketahui memiliki fungsi sebagai penghambat sitokin proinflamasi dan bertindak sebagai antioksidan. Penelitian ini menunjukkan bahwa melatonin membantu mengurangi kadar leukosit akibat luka bakar dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi yang menyebabkan peradangan, baik akut maupun kronis, serta berfungsi sebagai agen antiinflamasi yang mendukung penyembuhan luka bakar.¹⁶

Penurunan dan peningkatan jumlah leukosit total dalam darah menandakan adanya ketanggapan leukosit terhadap agen penyakit dan inflamasi¹⁶. Paparan bakteri memicu stres oksidatif dalam tubuh yang mengakibatkan leukositosis. Kondisi ini ditandai oleh inflamasi yang menunjukkan gejala seperti adanya pembengkakan, kulit pucat hingga kehilangan fungsi jaringan. Leukopenia merupakan penurunan jumlah leukosit dibawah normal, hal ini dapat dipengaruhi oleh asupan terutama yang mengandung antioksidan yang dapat meredam radikal bebas. Secara alami, tubuh telah memiliki antioksidan tetapi jika paparan radikal bebas berlebihan maka antioksidan tidak mampu mengatasinya sehingga terjadilah leukopenia.¹⁸

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Kadar leukosit pada kelompok 1 rata-rata sebesar $9.676 \times 10^3/uL$ sedangkan pada kelompok 2 rata-rata sebesar $12.319 \times 10^3/uL$. Larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) dengan konsentrasi 50% secara signifikan menurunkan kadar leukosit pada tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi oleh bakteri *porphyromonas gingivalis* dan terdapat perbedaan kadar leukosit pada tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang diberi larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) dengan konsentrasi 50% dibandingkan dengan yang diberi *chlorohexidine gluconate* 0,2%.

Saran

1. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan uji lain pada larutan madu lebah barat (*Apis Mellifera*) konsentrasi 50%.

DAFTAR PUSTAKA

- Theresia TT. Louisia M. Putranto RA. Arifin SPA. Faktor risiko penyakit periodontal pada perokok. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 2024;5(1):368.
- Hayati M. Kurnia SI. Orienty FN. Biomarker penyakit periodontal pada saliva. *Menara Ilmu*. 2023;17(02):208-9.
- Adnyasari NLPSM. Syahriel D. Haryani IGAD. Plaque control in periodontal disease. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi*. 2023;19(1):56-8.
- Hasanuddin NR. Bachtiar R. Dwinanda Y. Ilmianti. Amran AJ. Dwinanda Y. Perbedaan daya hambat larutan lebah klanceng (*Trigona biroï*) dan madu lebah barat (*Apis mellifera*) terhadap pertumbuhan bakteri *porphyromonas gingivalis*. *Denthalib Journal*. 2024. 2(2):34-7.
- Rahma F. Ardiaria M. Panunggal. Pengaruh pemberian ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L. poir*) terhadap kadar leukosit total tikus wistar jantan (*rattus norvegicus*) yang dipapar asap rokok. *Jour nal of Nutrition College*. 2019;8(2): 66.
- Khoman JA. Singal GA. Perawatan kuretase gingiva pada gigi premolar kiri rahang atas. *E-Gigi*. 2020;8(2):93-4.
- Malini DM. Setiawati T. Alipin K. Sosialisasi pemanfaatan tanaman herbal sebagai obat alkternatif penyakit radang sendi. *Jurnal Kreatibitas Pengabdian Kepada Masyarakat*. 2023;6(4):1631.ZRamadhani AD. Rudhanton. Diah D. Sutanti V. Uji efektivitas antibakteri larutan madu lebah barat (*apis mellifera*) terhadap bakteri *porphyromonas gingivalis* secara *in vitro* dengan metode dilusi agar. *E-Prodenta Journal of Dentistry*. 2022;6(1):541-5.
- Ansar AMF. Haruna N. Tihardimanto A. Pengaruh pemberian madu terhadap gambaran hitung leukosit pada mencit yang terinfeksi *salmonella typhi*. *Alami Journal*. 2021;5(2); 91.
- Tana S. Yunita AR. Suprihatin T. Profil hematologi tikus putih (*rattus norvegicus*) setelah pemberian *turmeric gummy candy*. *Undip E-Journal System*. 2024;9(1):21.
- Hasanuddin NR. Bachtiar R. Dwinanda Y. Ilmianti. Amran AJ. Dwinanda Y. Perbedaan daya hambat larutan lebah klanceng (*Trigona biroï*) dan madu lebah barat (*Apis mellifera*) terhadap pertumbuhan bakteri *porphyromonas gingivalis*. *Denthalib Journal*. 2024. 2(2):34-7.

- Fahay AJ. Rijal S. Arsal ASF. Kanang ILD. Dwimartyono F. Pengaruh Pemberian Madu dari lebah (*Apis Mellifera*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri Escherichia Coli. Fakumi Medical journal. 2022;2(10):691-2.
- Handayani TH. Budiman MA. Amalia LR. Pribadi A. Elfirta RR. Ferdian PR. Aktivitas Antioksidan, Total Fenolik, dan Total Flavonoid Madu Apis mellifera dari Hutan Akasia (*Accacia crassicarpa*) Riau, Indonesia dengan Beberapa Perlakuan Pengeringan. Jurnal Biologi Indonesia. 2022;18(2):236-240.
- Ansar AMF. Haruna N. Tihardimanto A. Pengaruh pemberian madu terhadap gambaran hitung leukosit pada mencit yang terinfeksi *salmonella thyphi*. Alami Journal. 2021;5(2): 92-4.
- Putri FM. Sitaswi AJ. Isdadiyanto S. Mardati SM. Profil leukosit tikus jantan (*rattus novergicus l.*) galur sprague dawley setelah paparan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*azadirachta indica a. juss*). Jurnal Sain veteriner. 2023;41(1): 32-4.
- Prameswari SD. Arianto AT. Purwoko. Santoso SB. Pengaruh melatonin terhadap kadar leukosit tikus wistar model luka bakar dalam kurun waktu dua hari. Jurnal Anestesiologi Indonesia. 2022; 14(3):180-1.
- Anshar AR. Fawziah D. Nurdin MA. Fraksinasi Non-Polar Ekstrak Kurma Sukari terhadap Respon Imun Leukosit Wistar Jantan Pasca Induksi Meloxicam. Buletin veteriner Udaya. 2022;14(6):767.
- Rahma F. Ardiaria M. Panunggal B. Pengaruh pemberian ubi jalar ungu (*ipomoea batatas l. Poir*) terhadap kadar leukosit total tikus wistar jantan (*rattus norvegicus*) yang dipapar asap rokok. Journal of Nutrition College. 2019;8(2): 66.