

Potensi Prebiotik Nanas terhadap Viabilitas Osteoblas sebagai Agen Antiinflamasi dan Antibakteri Periodontitis

Dwi Wahyu Indrawati¹, Lely Ika Mariyati², Ria Andriani Mukti³, Mochammad Alfahrizhy Zakyzein⁴

¹ Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia, ² Fakultas Psikologi dan Ilmu Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia, ³ Fakultas Teknik, Universitas PGRI Adi Buana Surabaya, Indonesia, ⁴ Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Email: dwiwayhuindrawati@umsida.ac.id

Received: July 13, 2025, Accepted: November 10, 2025, Published: November 14, 2025

Abstrak

Periodontitis merupakan penyakit inflamasi kronis yang merusak jaringan penyangga gigi akibat kolonisasi bakteri patogen, terutama *Porphyromonas gingivalis*. Kondisi ini ditandai oleh peradangan *gingiva*, kerusakan *ligamentum periodontal*, dan resorpsi tulang alveolar yang progresif. Terapi konvensional melalui *scaling*, *root planing*, serta pemberian antibiotik sering mengalami keterbatasan karena resistensi, kekambuhan, dan potensi efek samping sistemik. Oleh karena itu, diperlukan alternatif berbasis bahan alam yang lebih aman dan mampu mendukung regenerasi tulang. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas antibakteri sekaligus efek ekstrak prebiotik nanas (*Ananas comosus*) terhadap viabilitas sel osteoblas. Penelitian *in vitro* ini menggunakan metode difusi cakram untuk mengukur zona hambat *P. gingivalis* serta uji MTT untuk menilai viabilitas osteoblas. Ekstrak difermentasi diuji pada konsentrasi 10%, 20%, dan 30%, dengan metronidazol sebagai kontrol positif. Hasil menunjukkan peningkatan zona hambat sesuai konsentrasi, yaitu 7,9 mm (10%), 10,42 mm (20%), dan 13,22 mm (30%). Uji MTT memperlihatkan viabilitas osteoblas meningkat pada 10% (0,534) dan 20% (0,600), tetapi menurun pada 30% (0,551). Analisis ANOVA mengonfirmasi perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$). Dengan demikian, studi ini menyimpulkan bahwa ekstrak prebiotik nanas berpotensi menjadi terapi pendukung untuk periodontitis dengan mekanisme ganda, yaitu menghambat bakteri patogen sekaligus menstimulasi regenerasi tulang alveolar secara optimal.

Keywords: Antibakteri, bromelain, nanas, osteoblas, periodontitis.

Abstract

Periodontitis is a chronic inflammatory disease that progressively damages periodontal supporting tissues as a result of colonization by pathogenic bacteria, especially *Porphyromonas gingivalis*. This condition is characterized by gingival inflammation, loss of periodontal ligament, and resorption of alveolar bone. Conventional therapy through scaling, root planing, and systemic antibiotics is frequently limited by bacterial resistance, relapse, and potential adverse effects. Therefore, alternative natural agents that are safe and able to support bone regeneration are highly required. This study aimed to evaluate the antibacterial activity as well as the biological effect of pineapple (*Ananas comosus*) prebiotic extract on osteoblast viability. An *in vitro* experimental design was applied using disc diffusion assays to measure inhibition zones against *P. gingivalis* and MTT assays to evaluate osteoblast viability. Fermented extracts at concentrations of 10%, 20%, and 30% were tested, with metronidazole as a positive control. Results showed concentration-dependent increases in inhibition zones, namely 7.9 mm (10%), 10.42 mm (20%), and 13.22 mm (30%). MTT assays demonstrated enhanced osteoblast viability at 10% (0.534) and 20% (0.600), whereas viability decreased at 30% (0.551), suggesting possible cytotoxicity at higher doses. ANOVA indicated significant differences among groups ($p < 0.05$). In conclusion, pineapple prebiotic extract exhibits dual therapeutic potential: antibacterial activity against *P. gingivalis* and stimulation of osteoblast viability, supporting its development as a promising adjuvant therapy for periodontitis with infection control and alveolar bone regeneration benefits.

Keywords: Antibacterial, bromelain, pineapple, osteoblast, periodontitis.

Pendahuluan

Periodontitis merupakan penyakit peradangan kronis yang menyerang jaringan penyangga gigi, termasuk gingiva, ligamentum periodontal, dan tulang alveolar (Ananda & Ervina, 2023; Feng et al., 2020). Kondisi ini disebabkan oleh akumulasi bakteri patogen yang memicu respons imun berlebihan, sehingga menyebabkan kerusakan progresif pada jaringan (Guo et al., 2024; Shah et al., 2023). Di antara mikroorganisme yang paling berperan, *Porphyromonas gingivalis* menonjol sebagai bakteri gram negatif yang mampu menciptakan disbiosis mikrobiota mulut dan memperburuk inflamasi melalui berbagai faktor virulensi (Han et al., 2021; Kumar et al., 2020).

Pendekatan terapi saat ini mengandalkan perawatan mekanis seperti scaling dan root planing yang dikombinasikan dengan obat-obatan. Namun, efektivitas terapi ini seringkali terhambat oleh resistensi antibiotik dan efek samping sistemik (Aditama et al., 2021; Tama & Hilmi, 2022; Thakur et al., 2021). Mengingat tulang alveolar adalah target utama yang terdampak, strategi pengobatan yang tidak hanya antimikroba tetapi juga mendukung regenerasi tulang sangat dibutuhkan (Ariga et al., 2023; Bansal et al., 2024).

Dalam beberapa tahun terakhir, bahan alami dengan potensi terapi, termasuk prebiotik, telah menarik perhatian dalam pengembangan terapi periodonsia. Mengurangi dampak negatif yang ditimbulkan oleh bahan kimia diperlukan bahan alami yang tidak menimbulkan efek negatif yang membahayakan pada gigi maupun rongga mulut (Fitri et al., 2025). Salah satu sumber prebiotik menjanjikan adalah nanas (*Ananas comosus*), yang mengandung bromelain—enzim proteolitik dengan aktivitas antibakteri, antiinflamasi, dan imunomodulator (Alves et al., 2020; Varilla et al., 2021). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa bromelain dapat menghentikan pertumbuhan *P. gingivalis* dan mengurangi jumlah sitokin proinflamasi (Insuan et al., 2021; Wahyuddin et al., 2022), sambil menjaga keseimbangan mikrobiota mulut yang sehat (Hong et al., 2021; Fajrina et al., 2021).

Menilai keamanan dan efektivitas bahan alami baru membutuhkan pendekatan berbasis seluler, khususnya pada osteoblas, yang berperan penting dalam pembentukan dan regenerasi tulang (Invernici et al., 2018; Widyastuti et al., 2023). Oleh karena itu, evaluasi viabilitas sel osteoblas dalam paparan prebiotik nanas sangat krusial untuk menilai potensinya sebagai agen terapi alternatif yang mendukung perbaikan jaringan periodontal secara menyeluruh.

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana efek prebiotik nanas antibakteri dan antiinflamasi terhadap *P. gingivalis*, serta dampaknya terhadap viabilitas sel osteoblas. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi berbasis bahan alami yang lebih aman dan mendukung regenerasi jaringan secara holistik. Dengan memanfaatkan uji penghambatan *P. gingivalis* dan analisis viabilitas sel, studi ini menyoroti pendekatan inovatif dan berpotensi translasional dalam manajemen periodontitis.

Metode

Penelitian ini dirancang secara *in vitro* untuk mengevaluasi efek antibakteri dan potensi regeneratif dari ekstrak prebiotik nanas (*Ananas comosus*) yang difermentasi. Dua jenis pengujian dilakukan, yaitu uji antibakteri terhadap *Porphyromonas gingivalis* dan uji viabilitas terhadap sel osteoblas sebagai model regenerasi tulang.

Semua jenis penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi dan Laboratorium Sel dan Jaringan, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga. Penelitian dilakukan selama periode September hingga Oktober 2024. Adapun sampel biologis yang digunakan dalam uji antibakteri berupa kultur *P. gingivalis* dengan konsentrasi 10^8 CFU/mL, sedangkan untuk uji viabilitas digunakan sel osteoblas yang dikultivasi hingga mencapai 70–80% konfluensi. Ekstrak prebiotik nanas diperoleh dari fermentasi buah nanas matang sebanyak 300 gram dalam 1 liter air, dan digunakan dalam konsentrasi 10%, 20%, dan 30%.

Sedangkan teknik pengumpulan data yaitu: ekstrak prebiotik nanas disiapkan melalui proses fermentasi selama empat hari dalam wadah kaca tertutup (Octaviani et al., 2020; Rochyani et al., 2020). Setelah fermentasi, filtrasi dilakukan untuk memisahkan ampas, dan cairan yang dihasilkan dipanaskan pada suhu 99°C sebelum disimpan dalam lemari pendingin (Tjiptoningsih et al., 2022).

Test antibakteri dilakukan dengan difusi cakram atau media agar. Untuk pertumbuhan BHI yang telah diinokulasi dengan *P. gingivalis*, medium digunakan. Cakram kertas steril yang telah direndam ekstrak dengan berbagai konsentrasi diletakkan pada media tersebut. Metronidazol ($10\text{ }\mu\text{g}$) digunakan sebagai kontrol positif. Selama 48 jam, inkubasi anaerobik dilakukan pada 37°C . Diameter zona hambat diukur dengan kaliper digital (Sawhney et al., 2020; Suprayogi et al., 2022).

Sel osteoblas ditanam dalam media agar mikropate 96 dengan kepadatan 1×10^4 sel per media agar dan diinkubasi selama 24 jam untuk menguji viabilitasnya. Perawatan dengan ekstrak prebiotik diikuti. Faktor pertumbuhan osteogenik digunakan pada kelompok kontrol positif, sedangkan kontrol negatif tidak diberi perlakuan. Setelah 24 jam perlakuan, larutan MTT ditambahkan dan diinkubasi selama 4 jam. Setelah formazan yang terbentuk dilarutkan dengan DMSO, absorbansi diukur dengan spektrofotometer mikropate pada panjang gelombang 570 nm. Persentase viabilitas sel dihitung dengan membandingkannya dengan kontrol negatif. Setiap kelompok uji dilakukan dalam lima replikasi untuk menjaga reliabilitas data (Subair et al., 2021; Walbi et al., 2023).

Analisis data dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan signifikan antar kelompok, uji ANOVA satu arah, atau One-way ANOVA, digunakan untuk menganalisis data yang diperoleh dari viabilitas sel dan diameter zona hambat. Uji lanjut Tukey digunakan sebagai analisis post-hoc untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan. Nilai $p < 0,05$ ditetapkan sebagai

batas signifikansi statistik. Seluruh analisis dilakukan dengan memperhatikan prinsip duplikasi sebanyak tiga kali untuk setiap kelompok eksperimen.

Hasil

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak prebiotik yang diuji memiliki efek antibakteri terhadap *Porphyromonas gingivalis* dan mendukung viabilitas sel osteoblas pada konsentrasi tertentu. Dengan metode difusi cakram, tidak ditemukan zona hambat pada kelompok kontrol negatif, yang mengindikasikan bahwa pertumbuhan *P. gingivalis* tidak terhambat. Zona hambat rata-rata sebesar 7,9 mm pada konsentrasi 10% menunjukkan aktivitas antibakteri sedang. Aktivitas ini meningkat pada konsentrasi 20% dengan zona hambat rata-rata 10,4 mm dan mencapai puncaknya pada konsentrasi 30% dengan rata-rata 13,2 mm, menunjukkan aktivitas antibakteri tertinggi di antara semua konsentrasi yang diuji (Tabel 1).

Pada pengujian viabilitas sel osteoblas menggunakan metode MTT, kelompok kontrol negatif menunjukkan rata-rata viabilitas 0,460. Peningkatan viabilitas tercatat pada konsentrasi 10% (0,534) dan mencapai nilai tertinggi pada konsentrasi 20% (0,600), yang mengindikasikan bahwa konsentrasi ini paling optimal untuk mendukung pertumbuhan sel. Namun, pada konsentrasi 30%, viabilitas sel menurun menjadi 0,551, yang menunjukkan potensi awal munculnya efek sitotoksik pada konsentrasi tinggi (Tabel 1).

Data dari semua kelompok perlakuan pada parameter viabilitas dan zona hambat menunjukkan distribusi normal, dengan nilai signifikansi (Sig.) $> 0,05$ berdasarkan uji normalitas Shapiro-Wilk dan Kolmogorov-Smirnov (Tabel 2). Namun, hasil uji homogenitas varians dengan metode Levene menunjukkan bahwa data zona hambat tidak bersifat homogen (Sig. = 0,015), sedangkan data viabilitas bersifat homogen (Sig. $> 0,05$) (Tabel 3) (Patel et al., 2024; Priyadarshini et al., 2021).

Analisis ANOVA Welch menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan, baik pada parameter zona hambat (Sig. = 0,000; $p < 0,05$) maupun viabilitas sel (Sig. = 0,000; $p < 0,05$) (Tabel 4). Uji lanjut Post Hoc Games-Howell menunjukkan bahwa seluruh kelompok perlakuan memiliki perbedaan signifikan dalam nilai zona hambat (Sig. $< 0,05$) (Tabel 5), termasuk perbedaan mencolok antara kelompok perlakuan 20% dan kontrol negatif (Sig. = 0,000; rentang interval kepercayaan -110,014 hingga -98,386). Untuk parameter viabilitas sel, hampir semua kelompok menunjukkan perbedaan signifikan, kecuali antara kelompok perlakuan 10% dan 30% (Sig. = 0,239).

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mendukung hipotesis bahwa ekstrak prebiotik yang diuji memiliki potensi antibakteri terhadap *P. gingivalis* serta efek stimulatif terhadap viabilitas sel osteoblas pada konsentrasi tertentu. Namun, pada konsentrasi tinggi, potensi sitotoksik perlu menjadi perhatian untuk memastikan keamanan penggunaan klinis bahan ini.

Tabel 1. Data Hasil Pengukuran Daya Hambat Bakteri *Porphyromonas gingivalis* pada Media Agar dengan 5 Kali Replikasi dan Data Viabilitas Sel (Uji MTT)

INHIBITION				
Replication	Negative Control	Concentration 10%	Concentration 20%	Concentration 30%
1	0	7.5	10.2	13.0
2	0	8.0	10.5	13.2
3	0	7.8	10.0	13.5
4	0	8.2	10.8	13.1
5	0	8.0	10.6	13.3
Average	0	7.9	10.42	13.22
VIABILITY				
Replication	Negative Control	Concentration 10%	Concentration 20%	Concentration 30%
1	0.450	0.540	0.600	0.550
2	0.460	0.530	0.610	0.560
3	0.455	0.520	0.595	0.570
4	0.470	0.545	0.590	0.545
5	0.465	0.535	0.605	0.530
Average	0.460	0.534	0.600	0.551

Tabel 2. Uji Normalitas

	Group	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
		Statistics	Df	Sig.	Statistics	Df	Sig.
INHIBITION	Negative Control	.	5	.	.	5	.
	Treatment 10%	.247	5	.200*	.942	5	.679
	20% treatment	.199	5	.200*	.967	5	.858
	30% treatment	.141	5	.200*	.979	5	.928
VIABILITY	Negative Control	.136	5	.200*	.987	5	.967
	Treatment 10%	.141	5	.200*	.979	5	.928
	20% treatment	.136	5	.200*	.987	5	.967
	30% treatment	.146	5	.200*	.992	5	.985

The distribution is considered normal if the Sig. value is greater than 0.05.

The distributed data is considered abnormal if the Sig. value is less than 0.05.

Tabel 3. Uji Homogenitas Varians

		Levene Statistic	df1	DF2	Sig.
INHIBITION	Based on Mean	4.727	3	16	.015
	Based on Median	2.237	3	16	.123
	Based on Median and with adjusted df	2.237	3	10.245	.145
	Based on trimmed mean	4.599	3	16	.017
VIABILITY	Based on Mean	.895	3	16	.465
	Based on Median	.768	3	16	.528
	Based on Median and with adjusted df	.768	3	10.785	.536
	Based on trimmed mean	.904	3	16	.461

The data of the tested group are homogeneous if the Sig. value is greater than 0.05.

The data of the tested group is not homogeneous if the Sig. value is less than 0.05.

Table 4. Anova Test

		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
INHIBITION	Between Groups	485.310	3	161.770	3.096.073	.000
	Within Groups	.836	16	.052		
	Total	486.146	19			
VIABILITY	Between Groups	.051	3	.017	150.477	.000
	Within Groups	.002	16	.000		
	Total	.052	19			

Robust Tests Of Equality Of Means

		Statistica	df1	DF2	Sig.
INHIBITION	Welch	.	.	.	.
VIABILITY	Welch	229.171	3	8.729	.000

If the Sig. > value is 0.05 then the average is equal

If the value of Sig. < 0.05 then the mean differs significantly

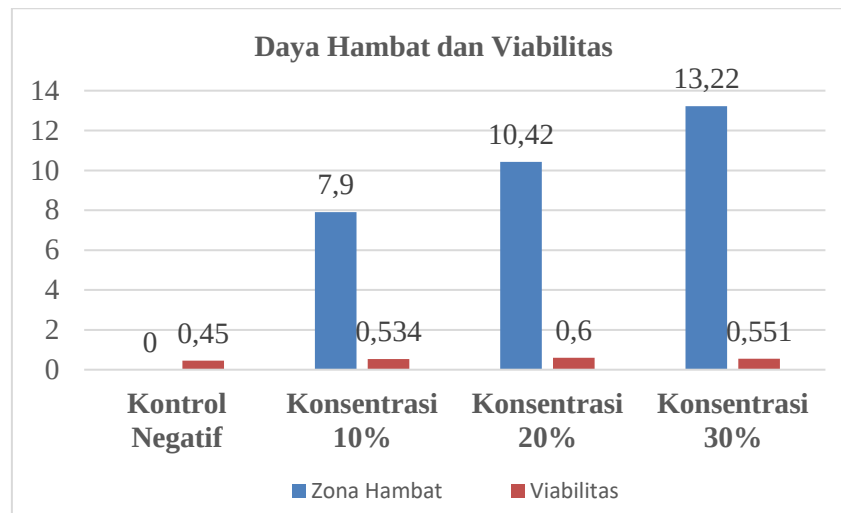
Tabel 5. Uji Post Hoc: Games-Howell

Multiple Comparisons					
Dependent Variable		(I) Group	(J) Group	Sig.	95% Confidence Interval
					Lower Bound Upper Bound
Inhibition	Games-Howell	Negative Control	Treatment 10%	.000	-83.817 -74.183
			20%		
			treatment 30%	.000	-110.014 -98.386
			treatment Negative Control	.000	-135.702 -128.698
		Treatment 10%	20%	.000	74.183 83.817
			treatment 30%	.000	-31.187 -19.213
			treatment	.000	-57.989 -48.411

Viability	Games-Howell	20% treatment	Negative Control	.000	98.386	110.014
			Treatment			
			10%	.000	19.213	31.187
			30%			
			treatment	.000	-33.618	-22.382
			Negative Control			
		30% treatment	Treatment	.000	128.698	135.702
			10%	.000	48.411	57.989
			20%			
			treatment	.000	22.382	33.618
		Negative Control	Treatment			
			10%	.000	-.09198	-.05602
			20%			
			treatment	.000	-.15601	-.12399
			30%			
			treatment	.000	-.11744	-.06456
		Treatment 10%	Negative Control	.000	.05602	.09198
			20%			
			treatment	.000	-.08398	-.04802
			30%			
			treatment	.239	-.04383	.00983
		20% treatment	Negative Control	.000	.12399	.15601
			Treatment	.000	.04802	.08398
			10%			
			30%			
			treatment	.003	.02256	.07544
		30% treatment	Negative Control	.000	.06456	.11744
			Treatment			
			10%	.239	-.00983	.04383
			20%			
			treatment	.003	-.07544	-.02256

If the Sig. > value is 0.05 then the average is equal

If the value of Sig. < 0.05 then the mean differs significantly



Grafik 1. Grafik Data Daya Hambat dan Viabilitas

Terlihat pada Grafik 1, zona hambat terhadap *P. gingivalis* meningkat secara signifikan pada konsentrasi 10%, 20%, dan 30% masing-masing dengan rata-rata diameter sebesar 7,9 mm, 10,42 mm, dan 13,22 mm. Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya oleh Mamo (2019) dan Nurnaningsih & Laela (2022) yang melaporkan bahwa di dalam nanas, bromelain melakukan fungsi proteolitik yang dapat menghentikan bakteri menjadi lebih kuat dengan menghentikan enzim protease. Selain itu, bromelain juga diketahui dapat merusak integritas membran sel bakteri, sehingga menghambat proliferasi mikroba patogen.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak prebiotik nanas memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Porphyromonas gingivalis* yang meningkat seiring kenaikan konsentrasi, dengan daya hambat tertinggi pada konsentrasi 30% (13,22 mm). Temuan ini sejalan dengan penelitian Mamo (2019) serta Nurnaningsih & Laela (2022) yang melaporkan bahwa bromelain dalam nanas memiliki kemampuan proteolitik yang mampu menginaktivasi enzim protease bakteri patogen dan merusak integritas membran sel, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri. Aktivitas ini juga didukung oleh laporan Varilla et al. (2021) yang menyatakan bahwa bromelain bersifat antibakteri spektrum luas terhadap bakteri gram negatif, termasuk *P. gingivalis*.

Peningkatan viabilitas sel osteoblas yang signifikan pada konsentrasi 10% dan 20% menunjukkan potensi stimulasi regenerasi tulang. Hasil optimal pada konsentrasi 20% (0,600) mengindikasikan bahwa ekstrak prebiotik nanas dapat berperan sebagai agen osteogenik yang mendukung pembentukan jaringan keras, kemungkinan melalui mekanisme peningkatan diferensiasi osteoblas dan penghambatan mediator inflamasi. Hal ini selaras dengan temuan Invernici et al. (2018) yang menyebutkan bahwa lingkungan mikro yang bebas inflamasi dan kaya faktor bioaktif dapat meningkatkan aktivitas osteoblas. Selain itu, penelitian Hong et al. (2021) melaporkan bahwa

penggunaan senyawa alami yang memodulasi mikrobiota mulut dapat memicu perbaikan jaringan periodontal dengan mempertahankan keseimbangan flora normal.

Menurunnya viabilitas pada konsentrasi 30% dapat mengindikasikan adanya potensi sitotoksik pada dosis tinggi. Fenomena ini konsisten dengan prinsip farmakologi bahwa senyawa bioaktif, meskipun bermanfaat pada dosis optimal, dapat menimbulkan efek negatif pada konsentrasi berlebih (Katzung et al., 2021). Oleh karena itu, penentuan dosis aman menjadi faktor penting sebelum penerapan klinis.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini memperkuat konsep bahwa terapi periodontitis tidak hanya memerlukan agen antimikroba, tetapi juga senyawa yang mampu mendukung regenerasi jaringan, sebagaimana diusulkan oleh Park et al. (2022) dan Jung (2024). Ekstrak prebiotik nanas, dengan kandungan bromelain dan senyawa bioaktif lainnya, berpotensi menjadi terapi adjuvan dalam manajemen periodontitis, khususnya dalam meminimalkan kerusakan jaringan dan mempercepat proses penyembuhan tulang alveolar.

Simpulan

Studi ini menunjukkan bahwa ekstrak prebiotik dari buah nanas (*Ananas comosus*) dapat berfungsi menghambat pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis* dan meningkatkan viabilitas sel osteoblas, dengan efek terbaik pada konsentrasi 20%. Temuan ini menunjukkan potensi ekstrak prebiotik nanas sebagai terapi tambahan untuk periodontitis yang aman, efektif, dan mendukung perbaikan tulang alveolar.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muhammadiyah Sidoarjo (UMSIDA) atas dukungan akademik selama penelitian ini, serta Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga (UNAIR) yang telah memberikan izin penggunaan fasilitas laboratorium dan bantuan teknis. Penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada masyarakat yang telah berkontribusi dengan menyuplai buah nanas, peralatan, dan bahan lain yang diperlukan dalam penelitian ini. Kami sangat menghargai semua pihak yang telah berkontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyelesaian penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Aditama, A. P., Muslikh, F. A., Shirvi, I. N., Islamiyah, F. R., Putra, K. H. P., Inayatilah, F. R., & Rahayu, A. (2021). Efek induksi proliferasi sel osteoblas tulang trabekular mencit jantan oleh ekstrak etanol 96% daun semanggi (*Marsilea crenata* Presl.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 3(4), 429–435. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i4.63>.
- Alves, E. H. P., Carvalho, A. d. S., Silva, F. R. P., França, L. F. C., Lenardo, D. D., Vasconcelos, A. C. C. G., & Vasconcelos, D. F. P. (2020). Bromelain reduces the non-

- alcoholic fatty liver disease and periodontal damages caused by ligature-induced periodontitis. *Oral Diseases*, 26(8), 1793–1802. <https://doi.org/10.1111/odi.13476>.
- Ananda, R. T. R., & Ervina, I. (2023). Peranan kitosan dalam terapi periodontal. *Cakradonya Dental Journal*, 14(1), 26–34. <https://doi.org/10.24815/cdj.v14i1.2729>.
- Ariga, P., Manimaran, P., & Dhull, R. (2023). Prevalence of dental caries and periodontal diseases among schoolchildren in rural areas of Punjab, India. *Journal of International Oral Health*, 15(1), 15–20. https://doi.org/10.4103/jioh.jioh_94_22.
- Bansal, S., Kumar, V., & Verma, A. (2022). Chlorhexidine gluconate and its applications in dentistry: A review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 12(4), 445–451. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.08.007>.
- Fajrina, A., Bakhtra, D. D. A., Eriadi, A., Putri, W. C., & Wahyuni, S. (2021). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol rambut jagung (*Zea mays* L.) terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dan *Porphyromonas gingivalis*. *Jurnal Farmasi Higea*, 13(2), 155. <https://doi.org/10.52689/higea.v13i2.391>.
- Feng, M., Xie, M., Huang, X., Long, Y., Lu, X., Wang, X., & Chen, L. (2020). *Porphyromonas gingivalis* and its systemic impact: Current status. *Pathogens*, 9(11), 944. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110944>.
- Fitri, E., Suwondo, A., & Supriyana. (2025). Potensi *Stain Removal Strips* ekstrak stroberi terhadap stain ekstrinsik pada permukaan gigi remaja usia 18–25 tahun. *Media Karya Kesehatan*, 8(2), 172–179.
- Guo, W., Dong, H., & Wang, X. (2024). Emerging roles of hydrogel in promoting periodontal tissue regeneration and repairing bone defect. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1380528>.
- Han, J. H., Park, J. W., Han, K. D., Park, J., Kim, M., & Lee, J. H. (2021). Smoking and periodontitis can play a synergistic role in the development of psoriasis: A nationwide cohort study. *Dermatology*, 238(3), 554–561. <https://doi.org/10.1159/000518296>.
- Hong, J., Kim, M., Lee, B., Oh, W., Min, K., Im, Y., & Hwang, Y. (2021). Anti-inflammatory and mineralization effects of bromelain on lipopolysaccharide-induced inflammation of human dental pulp cells. *Medicina*, 57(6), 591. <https://doi.org/10.3390/medicina57060591>.
- Insuan, O., Janchai, P., Thongchuai, B., Chaiwongsa, R., Khamchun, S., Saoin, S., & Vaithanomsat, P. (2021). Anti-inflammatory effect of pineapple rhizome bromelain through downregulation of the NF- κ B and MAPKs-signaling pathways in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 cells. *Current Issues in Molecular Biology*, 43(1), 93–106. <https://doi.org/10.3390/cimb43010008>.
- Invernici, M. d. M., Salvador, S. L. d. S., Silva, P. H. F., Soares, M., Casarin, R. C. V., Palioto, D. B., & Messoria, M. R. (2018). Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(10), 1198–1210. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12995>.
- Jung, Y., Kim, Y., & Kim, K. (2024). Association between multimorbidity and periodontal disease in Korean adults: A nationwide cross-sectional cohort study. *International Journal of Dental Hygiene*, 22(2), 376–383. <https://doi.org/10.1111/idh.12785>.
- Katzung, B. G., Vanderah, T. W., & Masters, S. B. (2021). *Basic and clinical pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kumar, S., Sharma, D., Bansal, K., & Kumar, R. (2022). Effectiveness of chlorhexidine mouth rinse in patients with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dental Hygiene*, 20(1), 34–44. <https://doi.org/10.1111/idh.12561>.

- Mamo, G. (2019). Bromelain and its therapeutic potential. *Journal of Natural Remedies*, 19(3–4), 92–100. <https://doi.org/10.18311/jnr/2019/23660>.
- Nurnaningsih, E., & Laela, S. R. (2022). Aktivitas antibakteri bromelain dari nanas terhadap bakteri patogen mulut. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 9(1), 33–41. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v9i1.5382>.
- Octaviani, M., Fikrani, D., & Susanti, E. (2020). Aktivitas antijamur ekstrak etanol kulit buah *Ananas comosus* (L.) Merr terhadap *Trichophyton mentagrophytes* dan *Malassezia furfur*. *JFIONline*, 12(2), 159–165. <https://doi.org/10.35617/jfionline.v12i2.35>.
- Park, J., Kim, S. H., Kim, S., & Kim, S. J. (2022). Recovery from chronic periodontal disease is associated with lower risk for incident diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(9), 862–871. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13687>.
- Patel, D. K., Paswan, A. K., & Lal, S. P. (2024). An inter-district variation analysis of farmers' adaptations towards climate change in Kosi region of Bihar using post-hoc Tukey's HSD tests. *International Journal of Agriculture Extension and Social Development*, 7(5), 206–210. <https://doi.org/10.33545/26180723.2024.v7.i5c.622>.
- Priyadarshini, S., Basappa, N., & Nandhini, C. (2021). Prevalence of periodontal diseases among adults of age 35–44 years in urban Bangalore: A cross-sectional study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 11(5), 580–586. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_18_21.
- Rochyani, N., Utpalasari, R. L., & Dahliana, I. (2020). Analisis hasil konversi eco enzyme menggunakan nenas (*Ananas comosus*) dan pepaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Redoks*, 5(2), 135. <https://doi.org/10.31851/redoks.v5i2.5060>.
- Sawhney, C., Dhingra, K., Kaur, N., & Gupta, S. (2020). Efficacy of chlorhexidine mouth rinse on plaque and gingivitis among school children: A randomized controlled trial. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 38(3), 256–260. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_68_20.
- Shah, A., Patel, R., Doshi, A., & Gandhi, N. (2023). Antimicrobial efficacy of chlorhexidine gluconate in reducing oral biofilm: A systematic review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 17(2), ZC01–ZC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2023/60514.17634>.
- Subair, H. I., Jacob, P. A., Francis, M., Sreekumar, K., Unnikrishnan, B., & Vishnu, S. (2021). Periodontal health status and treatment needs among 35–44 year old adults in a rural area of Kerala. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 12(4), 48–53. <https://doi.org/10.37506/ijphrd.v12i4.14286>.
- Sukertiasih, N. K., Megawati, F., Meriyani, H., & Sanjaya, D. A. (2021). Studi retrospektif gambaran resistensi bakteri terhadap antibiotik. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(2), 108–111. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v7i2.2177>.
- Suprayogi, D., Asra, R., & Mahdalia, R. (2022). Analisis produk eco enzyme dari kulit buah nanas (*Ananas comosus* L.) dan jeruk berastagi (*Citrus × sinensis* L.). *Jurnal Redoks*, 7(1), 19–27. <https://doi.org/10.31851/redoks.v7i1.8414>.
- Tama, A. P., & Hilmi, I. L. (2022). Literatur review: Pengetahuan masyarakat terhadap resisten penggunaan obat antibiotik. *Jurnal Pemberdayaan Dan Pendidikan Kesehatan (JPPK)*, 2(01), 9–16. <https://doi.org/10.34305/jppk.v2i01.580>.
- Thakur, S., Singh, P., & Pandey, S. (2021). Role of school-based oral health education in improving oral hygiene status of children: A systematic review. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 8(7), 3339–3345. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20212832>.
- Tjiptoningsih, U. G., & Trisanto, N. K. (2022). Pengaruh pemberian ekstrak buah nanas (*Ananas comosus*) terhadap bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* secara in

- vitro*. *Jurnal Ilmiah dan Teknologi Kedokteran Gigi*, 18(1), 24–30. <https://doi.org/10.32509/jitekgi.v18i1.1377>.
- Varilla, C., Marcone, M. F., Paiva, L., & Baptista, J. (2021). Bromelain, a group of pineapple proteolytic complex enzymes (*Ananas comosus*) and their possible therapeutic and clinical effects: A summary. *Foods*, 10(10), 2249. <https://doi.org/10.3390/foods10102249>.
- Wahyuddin, N., Ismail, I., Mashar, H. M., & Dali, D. (2022). Aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia*) asal Kabupaten Bantaeng. *Jurnal Kefarmasian Akfarindo*, 29–34. <https://doi.org/10.37089/jofar.vi0.115>
- Walbi, I. A., Alshabi, A. M., Alkahtani, S. A., Shaikh, I. A., Abdel-Wahab, B. A., Khateeb, M. M., & Hoskeri, J. H. (2023). A preliminary cytotoxicity study of *Fagonia arabica* against breast (MCF-7), oral (KB-3-1), and lung cancer (A-549) cell lines: A study supported by molecular marker analysis using dual staining dyes. *Separations*, 10(2), 110. <https://doi.org/10.3390/separations10020110>.
- Widyastuti, A., Prasetyo, B., Setyawan, W., Yulianti, R., & Fitriani, D. (2023). Pengaruh penggunaan obat kumur chlorhexidine gluconate terhadap penurunan plak dan peradangan gingiva pada mahasiswa kedokteran gigi. *Jurnal Kedokteran Gigi Indonesia*, 9(2), 85–92. <https://doi.org/10.14710/jkgi.9.2.85-92>.