

## LAPORAN PENELITIAN

## Pengaruh Induksi *Aspergillus niger/brasiliensis* Strain ATCC®16404™ Secara Sistemik dan Pencabutan Gigi Terhadap Jumlah Koloni pada Mukosa Gingiva

*(The Effect of Aspergillus niger/brasiliensis Strain ATCC®16404™ Induction Systemically And Tooth Extraction to Colony Number in Gingival Mucosa)*

Yanuardi Kristandia\*, Fanny M Laihad\*\*, Astrid Palmasari\*\*\*

\*Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

\*\*Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

\*\*\*Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hangtuah

### ABSTRACT

**Background:** Prevention of gingival mucosal tissue damage caused by aspergillus niger the invasive fungal infection in the mouth is still difficult to determine its diagnosis and therapy. The cause of maxillary gingiva mucosal damage can be indicated as systemic fungal infections triggered by tooth extraction. There have been no research yet about the effect of invasive fungal aspergillus niger infections in the maxillary mucosa that has been performed tooth extraction and no tooth extraction. **Purpose:** To determine the effect of Aspergillus niger/brasiliensis strain ATCC®16404™ induction systemically and tooth extraction action to the number of colonies on the maxillary gingiva mucosa. **Materials and Methods:** This study used post test only control group design. Thirty two adult male wistar rats were randomly divided into 4 groups: group K-, group P1 had tooth extraction, group P2 injected 0.3 ml by Aspergillus niger strain ATCC®16404™ 0.5 Mc Farland, P3 had extraction of maxillary tooth and injection 0.3 ml of the fungus aspergillus niger strain ATCC®16404™ 0.5 Mc Farland. Swabbing were applied on each group (day 1,3,5) in the maxillary mucosa and cultured on saboround dextrose agar (SDA) media with the spreader technique and incubated (37°C) for 48 hours Data were analyzed by Kruskal Wallis. **Result:** There is no significant difference in the amount of the fungus aspergillus niger in each group. **Conclusion:** Induction of aspergillus niger systemic wasn't able to lead to significant conditions of the oral cavity, and therefore revocation isn't a factor that that triggered the severity of the onset of aspergillus niger.

**Keywords:** Invasive fungal infection, aspergillus niger, tooth, extraction, maxillary mucosa.

**Correspondence:** Fanny M Laihad, Department of Mouth Surgery, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, 5912191, Email: [Fanny.m.laihad@gmail.com](mailto:Fanny.m.laihad@gmail.com)

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Pencegahan kerusakan jaringan mukosa gingiva disebabkan infeksi jamur *invasive aspergillus niger* dalam mulut masih sulit untuk ditentukan diagnosis dan terapinya. Kerusakan mukosa gingiva maksila penyebabnya dapat di indikasikan karena infeksi jamur sistemik yang dipicu oleh pencabutan gigi. Belum ada penelitian mengenai pengaruh infeksi jamur invasif *aspergillus niger* pada mukosa maksila yang dilakukan pencabutan dan tidak dilakukan pencabutan. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh induksi *aspergillus niger/ brasiliensis strain ATCC®16404™* secara sistemik dan tindakan pencabutan gigi terhadap jumlah koloni pada mukosa gingiva maxilla. **Bahan dan metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan *post test only control group design*. 32 tikus wistar jantan dewasa dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok (K-) adalah kontrol, kelompok (P1) pencabutan, kelompok (P2) suntik 0,3 ml jamur *aspergillus niger strain ATCC®16404™* 0,5 Mc Farland, (P3) pencabutan 1 gigi maxilla dan suntik 0,3 ml jamur *aspergillus niger strain ATCC®16404™* 0,5 Mc Farland. Dilakukan swab tiap kelompok (Hari 1,3,5) di mukosa maxilla dan dilakukan pemeriksaan mikrobiologi kultur media *saboround dextrose agar (SDA)* dengan tehnik *spreader* dan diinkubasi (37°C) selama 48 jam. Dilakukan identifikasi mikroskopi dan menghitung koloni jamur yang tumbuh. Data dianalisis dengan uji statistik *Kruskal Wallis*. **Hasil:** Tidak ada perbedaan bermakna jumlah jamur *aspergillus niger* pada setiap kelompok. **Simpulan:** Induksi *aspergillus niger* secara sistemik ternyata belum bisa menyebabkan kondisi yang signifikan pada rongga mulut, maka dari itu pencabutan bukan merupakan faktor yang memicu keparahan timbulnya *aspergillus niger*.

**Kata kunci:** Infeksi jamur invasif, *aspergillus niger*, pencabutan gigi, mukosa maxilla

**Korespondensi:** Fanny M Laihad, Bagian Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 031-5945864, 5912191, Email: [Fanny.m.laihad@gmail.com](mailto:Fanny.m.laihad@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Ada sekitar 100.000 spesies jamur berbeda di dunia, tapi hanya sedikit bersifat patogen bagi manusia, dan sebagian besar menunjukkan distribusi berbeda. Spesies *Aspergillus* telah muncul sebagai penyebab penting dari infeksi pada pasien *immunocompromised* dan sampai sekarang dianggap sebagai penyebab infeksi tidak biasa ini dapat mengancam jiwa. Spesies *aspergillus* bisa muncul sebagai penyebab penting morbiditas dan mortalitas pada pasien *immunocompromised*.<sup>1</sup> *Aspergillosis invasif* saat ini merupakan penyebab paling umum kematian pneumonia menular pada pasien yang menjalani HSCT (*hematopoietic stem cell*

*transplantation*) dan merupakan penyebab penting infeksi pernapasan dan penyebaran infeksi oportunistik pada pasien *immunocompromised* lainnya.<sup>2</sup> Kondisi yang mendukung infeksi jamur adalah diabetes, pengobatan jangka lama (antibiotik dan kortison), radio dan kemoterapi, pengobatan imunosupresif dan penyakit imunodefisiensi.<sup>3</sup>

Pencegahan kerusakan pada jaringan mukosa gingiva terjadi di dalam mulut masih sulit untuk ditentukan diagnosis dan terapinya. Terjadinya kerusakan pada mukosa gingiva pada maksila salah satu penyebabnya dapat di indikasikan karena infeksi jamur sistemik yang mana dipicu oleh pencabutan gigi. Akhir-akhir ini, beberapa kasus

ditemukan diantaranya di Amerika dan Kanada dilaporkan terdapat 4 (empat) kasus<sup>4,5</sup> di Eropa 2 (dua) kasus yaitu di Italia<sup>6</sup> dan Belanda,<sup>7</sup> Oman 1 (Satu) kasus,<sup>8</sup> di China terdapat sebuah kasus seorang pria 57 tahun yang menderita aspergillosis intracranial diketahui setelah pencabutan gigi. Pada kasus ini infeksi aspergilosis tersebut setelah menginfeksi sebagian besar daerah intracranial. pada kasus pasien diberi antijamur seperti *voriconazole* + *amphotericin B*, bertujuan untuk mengurangi infeksi jamur. namun kondisinya tidak memuaskan setelah dilakukan berbagai macam pengobatan. Tindakan operasi 33 (tiga puluh tiga) hari setelah kondisi pasien berangsur-angsur memburuk sampai pasien mengalami koma dan akhirnya pasien meninggal pada hari ke 42 (empat puluh dua) setelah operasi).<sup>9</sup> Di Indonesia, ditemukan 2 (dua) kasus di Rumah Sakit TNI-AL dr. Ramelan Surabaya. Kasusnya terjadi kerusakan jaringan mukosa gingiva maksila setelah pencabutan gigi rahang atas.

Dari berbagai kasus yang di laporkan diatas semuanya berkaitan dengan infeksi jamur sistemik. Infeksi dari jamur sistemik tersebut dapat disebabkan dari berbagai macam jamur (contohnya seperti *candida spp*, *cryptococcus spp*, *fusarium spp*, *scedosporium prolificans*, *mucor*, *rhizopus*, *rhizomucor* *absidia*) dan salah satunya *aspergillus spp*.<sup>10</sup> Jamur tersebut dapat menyebabkan infeksi *aspergilosis*. Infeksi *aspergilosis* disebabkan oleh jamur dari keluarga *aspergillus* yang seperti *aspergillus fumigatus*, *aspergillus flavus*, *aspergillus niger*, *aspergillus terreus* dan spesies *aspergillus* lainnya.<sup>1</sup>

Pada individu immunocompromised, inhalasi spora jamur *aspergillus* dapat menyebabkan

infeksi yang invasif pad paru maupun sinus dan sering diikuti perluasan infeksi secara hematogen ke organ lain, pada individu non immunocompromised, inhalasi spora jamur *aspergillus* dapat meyebabkan infeksi yang terlokalisir pada paru, sinus ataupun pada tempat lain.<sup>11</sup>

Aspergilosis ditandai dengan bentuk invasif dan non invasif *aspergillus* non invasif biasanya mempengaruhi host normal, baik muncul sebagai reaksi alergi atau sekelompok hifa jamur.<sup>3</sup> Jamur *aspergillus* merupakan organisme yang banyak ditemukan di mana-mana seperti di tanah, di makanan yang membusuk, buah-buahan, dan tanaman. *Aspergillus Fumigatus* adalah pathogen utama manusia, namun *aspergillus flavus* dan *aspergillus niger* juga dapat menyebabkan infeksi pada manusia.<sup>1</sup>

Aspergillosis dapat menyerang pembuluh darah, menyebabkan trombosis dan infark jaringan sekitar atau juga menyerang sinus, sehingga menyebabkan lesi pada daerah palatal dan lidah.<sup>12</sup> Aspergillosis merupakan sekelompok penyakit yang disebabkan oleh spesies *aspergillus*, yang menyebabkan spektrum luas dari penyakit, mulai dari reaksi hipersensitivitas terhadap *angioinvasion* langsung dan penyebab paling umum mikosis sinus paranasal.<sup>13,14</sup> Manifestasi dan keparahan dari aspergillosis tergantung pada status kekebalan pasien. Pasien pada risiko tertinggi adalah mereka dengan keganasan hematologi dan neutropenia berat, AIDS, penyakit paru obstruktif kronik, penerima transplantasi organ padat. Situs yang paling sering terkena adalah gingiva, diikuti dengan langit-langit keras. Mukosa ulserasi yang nekrotik dapat

berkembang dan mempengaruhi tulang. Sebuah kasus yang melibatkan mandibula juga telah dilaporkan setelah pencabutan gigi pada pasien diabetes.<sup>1</sup> Sebuah kasus seorang pria 60 tahun, memiliki gejala *aspergillus* ekstensif melibatkan rahang maksila disebabkan oleh *aspergillus niger*. *Aspergillus niger* dapat menyebabkan infeksi oportunistik yang cenderung menyebabkan penyakit pada manusia daripada beberapa spesies *aspergillus* lain.<sup>3</sup> Infeksi *aspergillosis* rata-rata terjadi melalui inhalasi akan tetapi pada penelitian ini tidak memungkinkan untuk dibuat suatu model penelitian dengan cara inhalasi, oleh karena itu maka digunakan metode dengan cara injeksi, dengan tujuan agar jamur masuk melalui pembuluh darah.

*Aspergillus niger* adalah anggota dari genus *aspergillus* yang mencakup seperangkat jamur yang umumnya dianggap aseksual, meskipun bentuknya sempurna (bentuk yang bereproduksi secara seksual) telah ditemukan. *Aspergillus* berada di mana-mana. Mereka (*aspergillus*) tersebar luas secara geografis, dan telah diamati pada berbagai habitat sebab mereka dapat menjajah berbagai macam substrat.

*Aspergillus niger* umumnya ditemukan sebagai saprofit tumbuh di daun-daun kering, biji-bijian disimpan, tumpukan kompos, dan vegetasi membusuk lainnya. Sporanya tersebar luas, dan sering dikaitkan dengan bahan organik dan tanah. *Aspergillus niger* dapat menghasilkan berbagai metabolit jamur, disebut mikotoksin. Mikotoksin yang dihasilkan oleh *aspergillus niger* dapat menyebabkan beberapa penyakit hati, ginjal, system saraf, otot, kulit, organ pernafasan, saluran pencernaan, organ genital.

Ketika makhluk hidup termasuk manusia kontak dengan *aspergillus niger* dan *mycotoxin* akan dapat menyebabkan efek negatif yaitu *immunotoxicity*, karsiogenisitas dan hepatotoksisitas.<sup>15</sup> Pada jurnal *invasive aspergillosis of the maxilla- An unusual report* menyatakan bahwa terdapat kasus *aspergillosis* invasif yang menginfeksi rahang atas dari pria 60 tahun yang disebabkan oleh jamur *aspergillus niger*.<sup>3</sup> Berdasarkan kasus yang ada, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai manifestasi oral dari *aspergillus niger* pada mukosa maksila

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini tergolong jenis penelitian *true experimental laboratories* dengan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Untuk binatang percobaan menggunakan tikus wistar jantan (*rattus novergicus strain wistar*).

Untuk percobaan ini ditentukan kriteria yaitu: marmut, kelamin jantan, umur 3-4 bulan, berat badan  $\pm$  200-250 gram, jumlah 32 ekor. Bahan yang digunakan adalah spora jamur *Aspergillus niger/brasiliensis Strain ATCC®16404™*, masker, hand soon, container lidi kapas steril, timbangan digital, kandang tikus wistar, tempat makan dan minum tikus, brader, *sput disposable syringe* 1-3 cc, petri dish, brander spiritus, mikro pipet, *autoclave*, inkubator, pinset, ose, densicek, tabung reaksi.

Persiapan jamur : jamur yang digunakan pada penelitian ini adalah *Aspergillus niger/brasiliensis strain ATCC® 16404™*. Sebelum dilakukan pembuatan “suspensi spora jamur *aspergillus niger*” terlebih dahulu

pembuatan standart Mc.farland 0,5 dengan : Siapkan 1 tabung steril, tuang larutan PBS. Standart *Mc.farland* digunakan sebagai standart kekeruhan untuk menyesuaikan kepadatan jumlah jamur.

Spora jamur *aspergillus niger* didapatkan dengan menggunakan media SGA (*Saboround Growth Agar*) kemudian di inkubasi pada suhu ruang dan di tempat gelap. Setelah spora jamur sudah mulai tumbuh pada media SGA (*Saboround Growth Agar*), spora tersebut kita ambil secukupnya menggunakan ose mata dan dimasukkan pada tabung yang berisi PBS dan campur baik-baik sampai homogen, kemudian kekeruhannya dibandingkan dengan menggunakan alat Densitometer hingga 0,5 *Mc Farland*. Jika suspensi jamur *aspergillus niger* terlalu keruh dapat diencerkan dengan pengencer lebih (PBS). Jika suspensi jamur tidak cukup keruh dapat ditambahkan spora jamur *aspergillus niger*.

Tiga puluh dua ekor tikus wistar jantan (2-3 bulan) berat badan  $\pm$  200-250 gram dibagi menjadi 4 kelompok kelompok kontrol negatif (K), kelompok perlakuan satu (P1), kelompok perlakuan dua (P2), kelompok perlakuan tiga (P3) dikandangkan tiap 8 ekor (ukuran kandang 40x30x14 cm), diberi sekam dan ditutup dengan anyaman kawat.

Tikus wistar diberi pakan pelet dan air aquades secara *ad libitum*. Kandang ditempatkan pada suhu kamar, tidak langsung terkena sinar matahari, di tempat yang tidak bising, penerangan yang cukup. Diadaptasikan selama 24 jam sebelum diberikan perlakuan. Kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan, kelompok perlakuan satu (P1) dilakukan tindakan pencabutan satu gigi insisif hari ke-8,

kelompok perlakuan dua (P2) dilakukan penyuntikan jamur *aspergillus niger* strain ATCC®16404™ 0,5 *Mc farland* 0,3 ml hari ke-8, kelompok perlakuan tiga (P3) dilakukan penyuntikan jamur *aspergillus niger* strain ATCC®16404™ 0,5 *Mc farland* 0,3 ml hari ke-8, dilakukan tindakan pencabutan satu gigi insisif hari ke-9. Jamur *Aspergillus Niger/Brasiliensis Strain ATCC®16404™* diberikan secara intravena ekor pada masing-masing tikus wistar dengan dosis  $10^{-6}$  CFU setara dengan 0,5 *McFarland*.<sup>16</sup>

Dilakukan tindakan *oral* swab di marginal sulkus gingiva sekitar gigi menggunakan lidi kapas steril pada setiap kelompok pada hari ke-1, 3, 5. Lidi kapas hasil swab di masukkan ke dalam tabung reaksi berisi cairan buffer pH 0,7. Dilakukan kultur jamur dengan cara lidi hasil swab dioleskan dengan metode *spreader* pada patridisk yang berisi SDA (*Saboround Dextrose Agar*), dilakukan inkubasi selama 3 hari dengan suhu 37°C, hasil diidentifikasi dengan makroskopik (kasat mata) dan mikroskopik (dengan mikroskop)

## HASIL PENELITIAN

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif yang bertujuan untuk memperoleh gambaran distribusi dan ringkasan data guna memperjelas penyajian hasil, kemudian dilakukan uji statistik analitik dengan nilai signifikansi 95% ( $p=0,05$ ) dengan menggunakan program SPSS.



**Tabel 1.** Rata-rata dan simpangan baku jumlah *aspergillus niger* pada mukosa maxilla yang dilakukan pencabutan gigi dan yang tidak dilakukan pencabutan gigi hari ke-1, 3, dan 5 pada setiap kelompok percobaan.

Kelompok	Hari ke-1	Hari ke-3	Hari ke-5
K-	2.00±1.095	4.33±5.391	0.83±0.753
P1	3.17±2.229	1.17±0.753	1.00±0.894
P2	2.50±1.378	1.00±0.632	0.67±0.516
P3	1.67±0.816	0.67±0.816	0.50±0.548

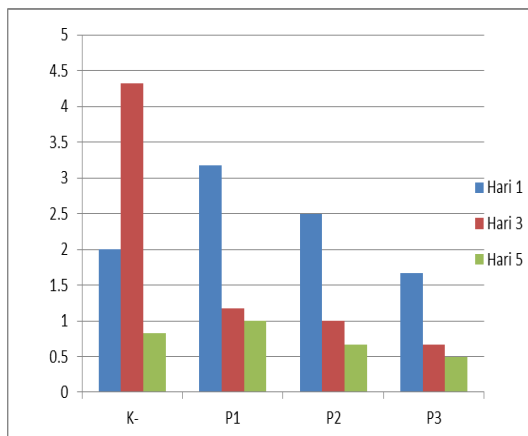
**Tabel 2.** Hasil uji *Kruskal-Wallis* jumlah jamur *aspergillus niger* pada mukosa maksila

	Hari 1	Hari 3	Hari 5
Chi-Square	1.088	.647	.504
df	2	2	2
Asymp.Sig.	.508	.723	.777

## PEMBAHASAN

*Aspergillus niger* merupakan kontaminan untuk berbagai substrat.<sup>17</sup> Meskipun dianggap sebagai kontaminan berbahaya *aspergillus niger* dapat masuk dalam keadaan yang khusus, yang menyebabkan penyakit *opportunistic*.<sup>18</sup> *Aspergillus niger* dapat menyebabkan infeksi oportunistik yang cenderung menyebabkan penyakit pada manusia daripada beberapa spesies *aspergillus* lain.<sup>3</sup> Infeksi jamur *aspergillus niger* pada mukosa rongga mulut diawali dengan munculnya ulserasi gingival dan terjadi pembengkakan menyebar pada mukosa perifer dan jaringan lunak.<sup>3</sup>

Penelitian ini menggunakan hewan percobaan yaitu *Rattus Norvegicus Strain Wistar*, karena menurut Ridwan<sup>19</sup> dan Rukmini<sup>20</sup> tikus wistar jenis ini memiliki karakteristik tertentu, sifat struktur anatomi, dan zat gizi yang diperlukan relatif serupa dengan manusia, serta mempunyai kesamaan dengan aspek fisiologis metabolisme manusia. Tikus wistar yang digunakan adalah jenis kelamin jantan dengan berat 170-190 gram, umur 3 bulan, sehat dan berkualitas sesuai dengan materi penelitian. Hal ini dikarenakan untuk menghindari adanya pengaruh hormonal dalam proses penyembuhan dan memudahkan penanganan, serta



**Gambar 1.** Rata-rata jumlah jamur *aspergillus niger* pada setiap kelompok percobaan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah *aspergillus niger* terendah terdapat pada perlakuan P3 hari ke-5, yaitu pada tikus yang diinduksi *Aspergillus niger/brasiliensis* Strain ATCC®16404™ 0,5 Mc farland dan pencabutan satu gigi insisif. Jumlah *aspergillus niger* tertinggi tertinggi K- hari ke-3, yaitu pada tikus normal. Berdasarkan uji *Kruskal Wallis*, didapatkan nilai signifikansi hari ke-1 0,508, hari ke-3 0,723 dan hari ke-5 0,777 dimana nilai P lebih besar dari 0,05 sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan di setiap kelompok.

pemeliharaan karena tubuhnya kecil.<sup>21,22</sup>

Kontaminasi jamur *aspergillus niger* dapat terjadi karena spora jamur *aspergillus niger* dapat menyebar di udara dan mudah terhirup, sehingga menyebabkan infeksi jamur sistemik.<sup>15</sup> Respon imun efektif dalam mencegah penyebaran infeksi jamur melalui sistemik, tetapi tidak efektif dalam mencegah penyebaran infeksi melalui rongga hidung yang disebabkan oleh inhalasi spora jamur.<sup>23</sup>

Pada penelitian ini kondisi kontrol yang normal dapat terinfeksi tanpa induksi, karena jamur *aspergillus niger* merupakan kontaminan udara.<sup>24</sup> Spora jamur *aspergillus niger* terhirup dan mengendap pada mukosa saluran pernafasan, sehingga menyebabkan infeksi sistemik.<sup>25</sup> Infeksi masuk melalui portal invasive seperti ekstraksi gigi, sehingga jamur menyerang arteri dan menyebabkan thrombosis kemudian menyebabkan nekrosis jaringan keras dan lunak.<sup>26</sup> Infeksi dapat menyebar ke paru-paru, sinus, rongga hidung, rongga mulut, meninges, limpa dan tulang.<sup>27</sup>

Induksi *aspergillus niger* secara sistemik ternyata belum bisa menyebabkan kondisi yang signifikan pada rongga mulut, maka dari itu pencabutan bukan merupakan faktor yang memicu keparahan timbulnya *aspergillus niger*.

Namun pada penelitian ini variabel terkendali belum benar-benar bisa dikontrol, karena adanya kendala teknis dalam prosedur penelitian pada penekanan saat melakukan swab, sehingga jamur tidak melekat pada *cotton swab* dan saat melakukan inokulasi hasil swab jamur tidak berpindah dari *cotton swab* dan *nutrient agar*.<sup>29</sup>

## SIMPULAN

Pada penelitian ini secara umum dapat disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh induksi *aspergillus niger/brasiliensis strain ATCC®16404™* secara sistemik dan tindakan pencabutan gigi terhadap jumlah koloni pada mukosa gingiva maxilla. Namun secara rinci dapat disimpulkan sebagai berikut: 1).Tidak ada pengaruh mengenai perbedaan jumlah koloni jamur *aspergillus niger/brasiliensis strain ATCC®16404™*. 2).Tidak ada pengaruh induksi *aspergillus niger/brasiliensis strain ATCC®16404™* secara sistemik terhadap jumlah koloni pada mukosa gingiva maxilla. 3).Tidak ada pengaruh mengenai induksi *aspergillus niger/brasiliensis strain ATCC®16404™* secara sistemik dan tindakan pencabutan gigi terhadap jumlah koloni pada mukosa gingiva maxilla.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Schutz P and Ibrahim Hussein Hassan Hamed . 2013. Non odontogenic oral and maxillofacial infections.InTech: CC BY 3.0 Licence. P. 3.
2. TJ Walsh, EJ Anaissei, DW Denning, R Herrecht, DP Kontoyiannis, KA Marr, VA Morrison, BH Segal, WJ Steinbach, DA Stevens, JA van Burik, TF Petterson. 2008. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Disease Society of America. Clinical Infectious Disease, 46: 327-60.
3. Augustine Dominic, Sekar B, Murali S. 2012. Invasive Aspergillosis of the Maxilla- An Unusual Report. Journal of International Oral Health, 4(2): 52-47
4. Fogarty C, Regennitter F, Viozzi CF. 2006. Invasive Fungal Infection of the Maxilla Following Dental Extractions in a Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Can Dent Assoc, 72(2):149-52.

5. Pandey A, Bansal V, Asthana AK, Trivedi V, Madan M, Das A. 2011. Maxillary osteomyelitis by mucormycosis: report of four case. *International Journal of Infectious Disease*, 15(1): 69-66.
6. Alfano Carmine, Chiummariello Stefano, Dessy A Luca, Bistoni Giovanni, Scuderi Nicolo. 2006. Combined Mucormycosis and Aspergillosis of the Rhinocerebral Region. *In Vivo*, 20: 316-311.
7. Bathroon E, Salazar NE, Sepehrkhoy S, Miejer M, Cock De Hans, Haas PJ. 2013. Involvement of the opportunistic *Aspergillus tubegensis* in osteomyelitis of the maxillary bone: a case report. *BMC Infectious Diseases*, 13(1): 59.
8. Bakathir A. 2006. Mucormycosis of the Jaw after Dental Extractions: Two Case Report. *Sultan Qaboos University Medical Jurnal*, 6(2): 82-77.
9. Xiao A et al. 2012. Invasive intracranial aspergillosis spread by the pterygopalatine fossa in an immunocompetent patient. *Braz J Infect Dis*, 16(2): 192-5.
10. Ramana KV, Kandi S, Bharatkumar PV, Sharada CH V, Rao R, Mani R, Rao SD. 2013. Invasive Fungal Infections A Comprehensive Review. *American Journal of Infectious Disease Microbiology*. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, 1(4): 69-64.
11. Lubis RD. 2008. Aspergillosis. Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. H. 17-1. Available at <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/3432/1/08E00886.pdf>.
12. Krishnan. 2012. Fungal infection of the oral mucosa. *Indian Dent J Res*: 23(5): 659-650.
13. Pathak V, Rendon Iliana SH, Ciubotaru RL. 2010. Invasive Pulmonary Aspergillosis in an Immunocompetent Patient. *Elsivier : Respiratory Medicine CME*, 4(3): 106-105.
14. Chopra H, Dua K, Chopra N, Puri S, Mittal V. 2009. Invasive Fungal Rhinosinusitis : Our Experience. *Clinical Rhinology: An International Journal*, 2(3): 25-21.
15. Gautam AK, Sharma S, Avasthi S, Bhadauria R. 2011. Diversity, Pathogenicity, and Toxiology of *A.niger* : An Important Spoilage Fungi. *Research Journal of Microbiology*, 6(3): 280-270.
16. Lee Jeong Ah dan Chee Hee Youn. 2010. In Vitro Antifungal Activity of Equol against *Candida Albicans*. *Mycobiology*, 38(4): 330-328.
17. Samson, RA, Hoekstra, ES, and Frisvad, JC. 2001. Introduction to food and airborne fungi. United States: ASM Press. P. 139.
18. Heinemann, S., Symoens, F., Gordts, B., Jannes, H., And Noland, N. 2004. Environmental investigations and molecular typing of *aspergillus flavus* during an outbreak of postoperative infection. *J Hosp.Infect*, 57(2): 155-149.
19. Ridwan Endi. 2013. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan Dalam Penelitian. *J Indon Med Assoc*, 63(3): 116-112.
20. Rukmini A. 2007. Regenerasi Minyak Goreng Bekas Dengan Arang Sekam Menekan Kerusakan Organ Tubuh. *Seminar Nasional Teknologi 2007*. ISSN 1978-9777.
21. Suwandi T. 2012. Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela Menurunkan Malondialdehid Pada Tikus Yang Diberi Minyak Jelatah. Tesis, Universitas Udayana Denpasar. H. 90-89.
22. Ingriani N. 2012. Pemberian Ekstrak Biji Irvingia gabonensis Mencegah Kenaikan Berat Badan Dan Berat Lemak Abdominal Pada Tikus Jantan Yang Diberi Diet Tinggi Karbohidrat Dan Lemak. Tesis. Denpasar: Universitas Udayana. H. 3-1.
23. Marie-Alix d'Halewyn & Pierre Chevalier. 2014. *Aspergillus niger*, Guy St-germain, B.Sc., Microbiology.
24. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. 2009. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 17; 49-43.
25. Patil Pavan M dan Bhadani Punam. 2011. Extensive Maxillary Necrosis Following Tooth Extraction. *Departement of Oral and Maxillofacial Surgery*. Sharda University. P. 2390.
26. Dayananda B C, Vandana R, Rekha K, G.S.Kumar. 2002. Aspergillosis Of The Maxillary Antrum: A Case Report. *Departement of Oral Pathology and Microbiology*. SDM College of Dental Sciences. P. 29-26.
27. Vello S, Zakaria Z, Jothy SL, Gothai S, Vijayarathna S, Latha LY, Chen Y, Sasidharan S. 2014. In vitro and in vivo antifungal activity of *Cassia surattensis* flower against *Aspergillus niger*. *Elsiver: Microbial Photogenesis*. P. 9-8.