

Jurnal Kesehatan Gigi

p-ISSN: 2407-0866

e-ISSN: 2621-3664

<http://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/jkg/index>**The Effect of Ciplukan Leaves Extract (*Physalis minima*) Effervescent Tablets as an Denture Cleanser to the Growth *Candida albicans***FX Ady Soesetijio¹ Dewi Kristiana² Berliana Khusnul 'Aini³^{1,2}Bagian Prostodonsia Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia³ Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

Corresponding author: Dewi Kristiana

Email: dewi_kristiana.fkg@unej.ac.id

ABSTRACT

Denture stomatitis is one of the problems that often occurs in denture wearers. Prevention of denture stomatitis can be done by immersing the denture in a cleaning solution. Ciplukan leaves (*Physalis minima*) are natural ingredients that can be used for denture cleaning because they contain antimicrobials. This study aims to determine the effect of effervescent tablets of ciplukan leaf extract (*Physalis minima*) as a denture cleanser in inhibiting the growth of *C. albicans*. Methods: This type of research is a laboratory experiment with the post-test-only control group design. The sample used is acrylic resin plate made of heat curing acrylic material. The samples used were 24 pieces with a size of 10x10x1 mm which were divided into 4 treatment groups. Samples were immersed in alkaline peroxide effervescent tablets and ciplukan leaf extract effervescent tablets with concentrations of 25%, 50%, and 75% for 20 minutes. The number of *C. albicans* colonies was counted using a spectrophotometer and converted into the formula. The results of the One-Way ANOVA statistical test showed that the number of *C. albicans* in each treatment group was significantly different with a significance value of 0,00. Ciplukan leaf extract effervescent tablets were able to inhibit the growth of *C. albicans* on heat cured acrylic resin plates with the most effective concentration of 75%.

Keyword: resin akrilik; daun ciplukan; pembersih gigi tiruan; tablet *effervescent*; *Candida albicans*

Pendahuluan

Denture stomatitis merupakan reaksi peradangan pada jaringan mukosa pendukung gigi tiruan. Kebersihan gigi tiruan yang kurang adekuat akan meningkatkan akumulasi plak pada basis gigi tiruan yang menjadi tempat pelekatan *C. albicans* [1]. Pemakai gigitiruan lepasan sebanyak 83, 95% ditemukan gejala klinis stomatitis yang diduga sebagai *Denture Stomatitis* [2].

Pencegahan *denture stomatitis* dapat dilakukan dengan memperhatikan kebersihan gigi tiruan. Pembersihan gigi tiruan dapat dilakukan secara mekanik dengan penyikatan, kimia dengan perendaman menggunakan larutan pembersih, dan kombinasi keduanya [3]. Bahan pembersih

gigitiruan larutan klorheksidin dapat menyebabkan perubahan warna pada resin akrilik lebih besar dibandingkan dengan *effervescent*. Oleh karena itu, diperlukan bahan alternatif sebagai pembersih gigi tiruan [4].

Salah satu tanaman tradisional yang memiliki potensi sebagai pembersih gigi tiruan adalah daun ciplukan (*Physalis minima*). Pitojo (2002) menyatakan bahwa kandungan metabolit sekunder dari daun ciplukan adalah polifenol dan asam klorogenat memiliki efek antimikroba [5]. Penelitian sebelumnya menyatakan obat kumur ekstrak etanol daun ciplukan memiliki efek antimikroba terhadap *Streptococcus mutans* dengan kadar daya hambat minimal pada konsentrasi 10% [6]. Penelitian lainnya menyatakan obat kumur tanaman ciplukan dapat memiliki daya antibakteri

terhadap bakteri *S. mutans* pada konsentrasi 15% [7].

Telah banyak penelitian tentang manfaat dari daun ciplukan untuk kesehatan khususnya kesehatan rongga mulut yaitu sebagai obat kumur. Pada penelitian ini, peneliti bermaksud untuk menginovasikan ekstrak daun ciplukan dalam sediaan tablet *effervescent* sebagai bahan pembersih gigi tiruan yang bertujuan untuk meningkatkan keefektifan dan mempersingkat waktu perendaman gigi tiruan. Pemilihan sediaan berupa tablet *effervescent* karena mudah untuk digunakan, terutama pada pasien dengan usia lanjut, dapat menjangkau area yang sulit dijangkau oleh penyikatan secara konvensional, tidak menimbulkan goresan pada gigi tiruan, dan dapat menutupi rasa pahit dari bahan yang digunakan [8]–[10]. Tablet *effervescent* merupakan hasil penggabungan senyawa asam dan basa yang akan bereaksi melepaskan karbon dioksida (CO₂) pada penambahan air [11]. Gas karbon dioksida tersebut akan berperan sebagai *mechanical cleansing* dalam pembersihan resin akrilik [12].

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini akan mengkaji tentang efek tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan (*Physalis minima*) sebagai pembersih gigi tiruan dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% terhadap pertumbuhan *C. albicans* pada resin akrilik *heat cured* dalam perendaman selama 20 menit.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian experimental laboratorium dengan rancangan penelitian *post test-only control group design*. Lempeng sampel terbuat dari akrilik *headcured*. Jumlah sampel adalah 24 buah berbentuk persegi dengan ukuran 10x10x1 mm yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan, yaitu tablet *effervescent* alkalin peroksida sebagai kontrol (K) dan tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% selama 20 menit.

Pembuatan ekstrak daun ciplukan dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3x24 jam. Daun ciplukan yang digunakan adalah daun berumur muda yang diperoleh dari daerah perkebunan Politeknik Negeri Jember.

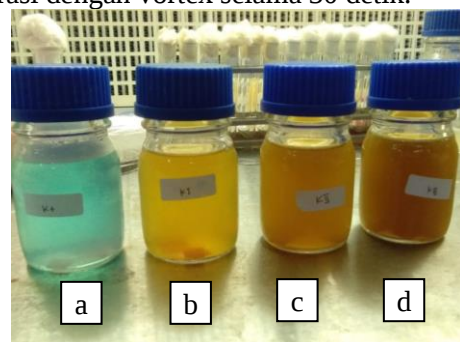
Pembuatan tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan yaitu membuat granulasi ekstrak daun ciplukan dengan maltodekstrin untuk mendapatkan massa yang dapat digranul.

Granul dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40-60°C. Tablet *effervescent* dibuat menggunakan mesin pengempa tablet *single punch*. Granul dimasukkan ke dalam lubang die dengan ukuran tertentu dan dipadatkan dengan cara dikempa



Gambar 1. Tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan

Lempeng resin akrilik direndam menggunakan aquades steril selama 48 jam, kemudian disterilisasi dengan menggunakan autoclave 121°C selama 15 menit. Sampel direndam dalam saliva buatan selama 1 jam, kemudian dibilas menggunakan larutan *phosphat buffer saline* (PBS) sebanyak dua kali. Lempeng resin akrilik dikontaminasi dengan *C. albicans* kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Kemudian, sampel direndam dalam masing-masing kelompok perlakuan. Lempeng resin akrilik dibilas menggunakan PBS sebanyak 2 kali dan dimasukkan ke dalam 10 ml media *Saboraud broth*. Sampel divibrasi dengan vortex selama 30 detik.



Gambar 2. Perendaman lempeng resin akrilik pada a) tablet *effervescent* alkalin peroksida, b) tablet *effervescent* daun ciplukan konsentrasi 25%, c) tablet *effervescent* daun ciplukan konsentrasi 50%, dan d) tablet *effervescent* daun ciplukan konsentrasi 75%

Kemudian dilakukan penghitungan absorbansi menggunakan spektrofotometer. Nilai absorbansi tersebut dikonversikan menggunakan rumus Stainer untuk mendapatkan jumlah sel jamur, sebagai berikut:

$$Y = \frac{(\text{nilai absorban media} + \text{nilai absorban media}) - (\text{nilai absorban media})}{\text{nilai absorban larutan standart} \times 0,5} \times X$$

Keterangan:

N: koloni *C. albicans* pada lempeng resin akrilik (CFU/ml)

X: konsentrasi *C. albicans* dalam larutan standart no 0,5 (2×10^8 CFU/ml)

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Rata-rata jumlah koloni *C. albicans* pada lempeng resin akrilik setelah direndam dalam tablet *effervescent* alkalin peroksida dan tablet *effervescent* daun ciplukan 25%, 50%, 75% (CFU/ml)

Kelompok Sampel	K	25%	50%	75%
1	1,733	1,333	0,533	0,400
2	1,467	1,200	1,467	1,067
3	1,200	0,933	1,200	0,533
4	1,733	1,600	1,200	0,400
5	1,600	1,467	0,667	0,800
6	1,867	0,933	0,800	0,533
Rata-rata ($\times 10^7$)	1,600	1,244	0,978	0,622
Standar Deviasi	0,238477	0,275595	0,364450	0,262343

Tabel 2. Uji *Least Significance Different* (LSD) pada perendaman lempeng resin akrilik dalam tablet *effervescent* alkalin peroksida dan tablet *effervescent* daun ciplukan 25%, 50%, 75%

	Signifikansi			
	Kontrol	25%	50%	75%
Kontrol	-	0.046*	0.001*	0.000*
25%		-	0.126	0.001*
50%			-	0.046*
75%				-

* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna

Nilai rata-rata jumlah koloni *C. albicans* pada lempeng resin akrilik *heat cured* setelah dikonversikan dalam rumus Stainer pada Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai pada kelompok kontrol dan kelompok perendaman tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan 25%, 50% dan 75%. Nilai tersebut menunjukkan banyaknya jumlah *C. albicans* yang terlepas dari lempeng akrilik setelah divibrasi dengan menggunakan vortex. Hasil tersebut diasumsikan sebagai jumlah *C. albicans* yang mampu bertahan hidup setelah dilakukan perendaman dengan tablet *effervescent* alkalin peroksida dan tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 75% dengan lama perendaman 20 menit.

Dari hasil tersebut, dapat diketahui bahwa tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan berpengaruh terhadap pertumbuhan *C. albicans* pada lempeng resin akrilik *heat cured*. Penurunan jumlah koloni *C. albicans* terbesar terlihat pada perendaman ekstrak daun ciplukan dengan konsentrasi 75%. Peningkatan konsentrasi ekstrak daun ciplukan mempengaruhi jumlah *C. albicans* pada

lempeng resin akrilik *heat cured*. Jumlah koloni *C. albicans* semakin menurun seiring dengan bertambahnya konsentrasi bahan. Hal ini sejalan dengan pendapat Wahyuni & Febrina Karim (2020) yang menyatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi zat antimikroba, semakin kuat efeknya dalam menghambat mikroorganisme karena komponen zat aktifnya juga semakin besar [13].

Hasil uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai signifikansi atau *probability* (p) lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa data dari masing-masing kelompok berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas dengan uji *Levene-Statistic* didapatkan nilai signifikansi 0,357 ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa data memiliki variasi yang homogen. Hasil analisis data yang berdistribusi normal dan homogen selanjutnya dapat dilakukan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna jumlah koloni *C.*

albicans pada setiap kelompok perlakuan yaitu tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan konsentrasi 25%, 50%, 75% dan kelompok kontrol. Hal ini kemungkinan disebabkan tablet *effervescent* daun ciplukan memiliki efek lebih besar dalam menghambat jumlah koloni *C. albicans* dibandingkan tablet *effervescent* alkalin peroksida. Tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan memiliki kandungan polifenol yang diduga memiliki efek *chemical cleansing* terhadap *C. albicans* akibat zat aktif yang terkandung di dalamnya. Hal ini sesuai dengan penelitian Prananingrum (2021) yaitu *effervescent* ekstrak *Acanthus ilicifolius* 4% sebagai bahan pembersih gigi tiruan memiliki khasiat antijamur yang signifikan terhadap *C. albicans* [14]. *A. ilicifolius* mempunyai kandungan Saponin, flavonoid, glycoside lignan, and tannin sebagai antioksidan dan antimiroba [15].

Daun ciplukan mempunyai kandungan polifenol dan asam klorogenat yang mampu menghambat dan membunuh mikroorganisme. [5]. Senyawa flavonoid dan tanin merupakan senyawa polifenol. Aktivitas antijamur flavonoid bekerja dengan menginduksi kerusakan membran. Menurut Zearah, senyawa tersebut memiliki gugus -OH yang mampu berikatan dengan struktur fosfolipid membran sel yang mengganggu permeabilitas sel dan menyebabkan denaturasi sel [16]. Flavonoid juga dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) akibatnya terjadi stress oksidatif yang menyebabkan kerusakan pada asam amino, asam lemak, dan asam nukleat, serta terganggunya permeabilitas membran [17].

Polifenol, salah satu metabolit sekunder daun ciplukan, memiliki struktur cincin aromatik hidrofobik dan bagian hidrofilik. Gugus -OH merupakan bagian hidrofilik untuk mempertahankan tingkat kelarutan. Gugus tersebut dapat menginduksi perubahan membran yang berperan penting dalam homeostasis dan persinyalan ion. Gugus -OH berkaitan dengan sistem elektron terdelokalisasi akan memungkinkan OH kehilangan protonnya dengan mudah dan bertindak sebagai penukar proton [18].

Kandungan asam klorogenat dapat menurunkan viabilitas sel secara signifikan melalui efluks kalium. Pelepasan kalium, yang merupakan kation penting di dalam sel,

menyebabkan penyusutan sel yang mengarah pada apoptosis *C. albicans*. Asam klorogenat juga memicu penyerapan kalsium ke dalam sitosol [19]. Ketika homeostasis kalsium terganggu, ion kalsium berubah menjadi aktivator dari proses kerusakan sel [20].

Selanjutnya dilakukan uji *Least Significance Different* (LSD) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Hasil uji LSD dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil uji LSD menunjukkan nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), yang berarti masing-masing kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang bermakna, kecuali pada perendaman tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan konsentrasi 25% dan 50%, tidak signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian tablet *effervescent* ekstrak daun tembakau sebagai pembersih gigi tiruan dengan waktu merendam 30 menit yaitu ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol, tablet *effervescent* daun tembakau dengan konsentrasi 25%, 50%, 75% dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans* [21]. Tetapi tablet *effervescent* rosela 10% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan tablet *effervescent* natrium perborat, dengan waktu perendaman selama 5, 10 dan 15 menit untuk menghambat *C. albicans* dan *S. mutans* [22].

Efek pembersih gigi tiruan tablet *effervescent* berasal dari pembersihan secara mekanis yang menghambat pelekatan *C. albicans* pada resin akrilik. Efek pembersihan secara mekanis (*mechanical cleaning effect*) berasal dari gelembung yang dihasilkan dari larutan *effervescent* [12]. Gelembung yang terbentuk akan naik ke permukaan dan berinteraksi dengan lingkungan di sekitarnya [23]. Gelembung tersebut mampu menangkap mikroorganisme dan partikel kemudian membawanya ke permukaan secara pasif [24]. Gelembung tersebut juga dapat merusak pelekatan biofilm. Gelombang tekanan ketika gelembung pecah akan menyebar pada area sekitarnya yang mampu melepaskan biomassa yang menempel pada permukaan dan memecah matriks EPS (*extracellular polymeric substance*) dari biofilm [25].

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa tablet *effervescent* ekstrak daun ciplukan (*Physalis minima*) konsentrasi 75% yang digunakan sebagai pembersih gigi tiruan resin akrilik *heat cured*

mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans* dengan lama perendaman 20 menit.

Daftar Pustaka

- [1] N. A. Suni, V. N. S. Wowor, and M. A. Leman, "Uji Daya Hambat Rebusan Daun Pepaya (*carica papaya*) terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* pada Plat Resin Akrilik Polimerisasi Panas," vol. 5, no. 1, pp. 74–78, 2017.
- [2] W. Krisma, M. Mozartha, and R. Purba, "Level of Denture Cleanliness Influences the Presence of Denture Stomatitis on Maxillary Denture Bearing-Mucosa," *Jurnal of Dentistry Indonesia*, vol. 21, no. 2, pp. 44–48, 2014.
- [3] G. U. Rifdayanti, I. W. Arya KF, and B. I. Sukmana, "Pengaruh Perendaman Ekstrak Batang Pisang Mauli 25% Dan Daun Kemangi 12,5% terhadap Nilai Kekasaran Permukaan," *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*, vol. 3, no. 3, pp. 75–81, 2019.
- [4] K. Soygun, G. Bolayir, and A. Boztug, "Mechanical and thermal properties of polyamide versus reinforced PMMA denture base materials," *Journal of Advanced Prosthodontics*, vol. 5, no. 2, pp. 153–160, 2013, doi: 10.4047/jap.2013.5.2.153.
- [5] K. J. Anusavice, C. Shen, and H. R. Rawls, *Phillips' Science of Dental Materials*, 12th ed. Elsevier Health Sciences, 2013.
- [6] R. Garg, "Denture Hygiene, Different Strategies," *WebmedCentral DENTISTRY*, vol. 1, no. 10, pp. 1–7, 2010.
- [7] A. O. Rahn, J. R. Ivanhoe, and K. D. Plummer, *Textbook of Complete Dentures*. . USA: PMPH, 2009.
- [8] Y. Kangsudarmanto, P. Rachmadi, and I. A. Wayan, "Perbandingan Perubahan Warna Heat Cured Acrylic Basis Gigi Tiruan yang Direndam dalam Klorheksidin dan Effervescent (Alkaline Peroxide)," *Dentino J Ked Gigi*, vol. 2, no. 2, pp. 205–209, 2014.
- [9] I. S. Pitojo, *Ceplukan Herba Berkasiat Obat*. Yogyakarta: Kanisius, 2002.
- [10] N. Anisa and L. Riniwasih, "Formulasi dan Aktivitas Antibakteri Sediaan Obat Kumur dari Ekstrak Etanol 96% Daun Ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*," *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, vol. 5, no. 2, pp. 70–82, 2020.
- [11] T. Rostikawati and L. Supratman, "Uji Antibakteri Obat Kumur Ekstrak Etanol Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata* L.) Terhadap Bakteri Gram Positif," *Jurnal Pendidikan dan Biologi*, vol. 13, no. 1, pp. 103–107, Dec. 2021, doi: 10.25134/quagga.v13i1.3827.
- [12] L. V. Allen, *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*, 5th Edition, 5th ed. 2215 Constitution Avenue, N.W. Washington, DC 20037-2985: The American Pharmacists Association, 2016. doi: 10.21019/9781582122632.
- [13] U. Sharma, D. Pal, and R. Prasad, "Alkaline phosphatase: An overview," *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 29, no. 3, pp. 269–278, 2014, doi: 10.1007/s12291-013-0408-y.
- [14] I. M. de Andrade *et al.*, "Effervescent tablets and ultrasonic devices against *Candida* and mutans streptococci in denture biofilm," *Gerodontology*, vol. 28, no. 4, pp. 264–270, Dec. 2011, doi: 10.1111/j.1741-2358.2010.00378.x.
- [15] I. H. Setiana and A. S. W. Kusuma, "Review Jurnal: Formulasi Granul Effervescent dari Berbagai Tumbuhan," *Farmaka*, vol. 16, no. 3, pp. 100–105, 2018.
- [16] M. Dhamande, A. Pakhan, R. Thombare, and S. Ghodpage, "Evaluation of efficacy of commercial denture cleansing agents to reduce the fungal biofilm activity from heat polymerized denture acrylic resin: An in vitro study," *Contemp Clin Dent*, vol. 3, no. 2, pp. 168–172, Apr. 2012, doi: 10.4103/0976-237X.96820.
- [17] Wahyuni and S. Febrina Karim, "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kacapiring (*Gardenia jasminoides* Ellis) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*," *Jurnal Sains Kesehatan*, vol. 2, no. 4, pp. 399–404, 2020, doi: 10.25026/jsk.v2i4.191.
- [18] C. Salerno *et al.*, "Candida-associated denture stomatitis," *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. 16, no. 2, pp. 139–143, 2011.
- [19] M. Kaczala, J. Gmyrek, M. Mníchowska-Polanowska, and S. Giedrys-Kalemba, "Pathomechanism of *Candida* infection in denture stomatitis," *Journal of Stomatology*, vol. 61, no. 12, pp. 886–893, 2008.
- [20] J. M. ten Cate, F. M. Klis, T. Pereira-Cenci, W. Crielaard, and P. W. J. de Groot, "Molecular and Cellular Mechanisms That Lead to *Candida* Biofilm Formation," *J Dent Res*, vol. 88, no. 2, pp. 105–115, Feb. 2009, doi: 10.1177/0022034508329273.

- [21] D. Bhaga and M. E. Weber, "Bubbles in viscous liquids: shapes, wakes and velocities," *J Fluid Mech*, vol. 105, pp. 61–85, Apr. 1981, doi: 10.1017/S002211208100311X.
- [22] P. L. L. Walls, J. C. Bird, and L. Bourouiba, "Moving with bubbles: a review of the interactions between bubbles and the microorganisms that surround them," *Integrative and comparative biology*, vol. 54, no. 6, pp. 1014–1025, Dec. 01, 2014, doi: 10.1093/icb/icu100.
- [23] A. Agarwal, H. Xu, W. J. Ng, and Y. Liu, "Biofilm detachment by self-collapsing air microbubbles: A potential chemical-free cleaning technology for membrane biofouling," *J Mater Chem*, vol. 22, no. 5, pp. 2203–2207, Feb. 2012, doi: 10.1039/c1jm14439a.
- [24] H. B. Konuk and B. Ergüden, "Phenolic –OH group is crucial for the antifungal activity of terpenoids via disruption of cell membrane integrity," *Folia Microbiol (Praha)*, vol. 65, no. 4, pp. 775–783, Aug. 2020, doi: 10.1007/s12223-020-00787-4.
- [25] A. Prajitno, *Penyakit Ikan-Udang : Bakteri*. Malang: Penerbit Universitas Negeri Malang, 2007.
- [26] A. Prajitno, "Uji Sensitivitas Bio-Aktif Alami Halimeda opuntia terhadap Bakteri *Vibrio harveyi* secara In Vitro (Uji Patogenitas Bakteri *Vibrio harveyi*).," *Jurnal Penelitian Perikanan. Fakultas Perikanan Universitas Brawijaya*, vol. 10, pp. 22–27, 2007.
- [27] J. E. Yun and D. G. Lee, "Role of Potassium Channels in Chlorogenic Acid-induced Apoptotic Volume Decrease and Cell Cycle Arrest in *Candida albicans*," *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, vol. 1861, no. 3, pp. 585–592, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.bbagen.2016.12.026.
- [28] G. F. Ribeiro, M. Côte-Real, and B. Johansson, "Characterization of DNA Damage in Yeast Apoptosis Induced by Hydrogen Peroxide, Acetic Acid, and Hyperosmotic Shock," *Mol Biol Cell*, vol. 17, no. 10, pp. 4584–4591, Oct. 2006, doi: 10.1091/mbc.e06-05-0475.
- [29] A. Kondratskyi, K. Kondratska, R. Skryma, and N. Prevarskaya, "Ion channels in the regulation of apoptosis," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 1848, no. 10, pp. 2532–2546, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.bbamem.2014.10.030.