

**PENGARUH FORMULASI SEDIAAN NANOEMULGEL EKSTRAK
DAUN MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP
STABILITAS FISIK**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

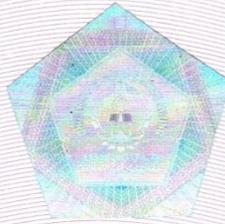


Diajukan oleh:

Elsa Yuliana Sukmawati

31101800029

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022**



KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH FORMULASI SEDIAAN NANOEMULGEL EKSTRAK
DAUN MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP
STABILITAS FISIK**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Elsa Yuliana Sukmawati
31101800029

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada Tanggal 15 Juni 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

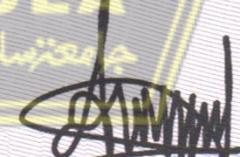
Ketua Tim Penguji


drg. Ade Ismail AK, M.DSc., Sp.Perio

Anggota Tim Penguji I

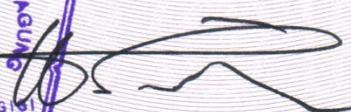

drg. Rosa Pratiwi, Sp.Perio

Anggota Tim Penguji II


Anggun Feranisa A, S.Si, M.Biotech

Semarang, **04 AUG 2022**

Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,


Dr. drg. Yavina Siti Rochmah, Sp.BM
NIK. 210100058

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Elsa Yuliana Sukmawati

NIM : 31101800029

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

**“Pengaruh Formulasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Daun Mahkota Dewa
(*Phaleria macrocarpa*) Terhadap Stabilitas Fisik”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 3 Agustus 2022



(Elsa Yuliana Sukmawati)

PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Elsa Yuliana Sukmawati

NIM : 31101800029

Program Studi : Kedokteran Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Alamat : Ds.Pagendisan, Rt.02, Rw.02, Winong, Pati, Jawa Tengah

No Hp/Email : 088227211962 / elasukmawati@std.unissula.ac.id

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa ~~Tugas Akhir~~ / Skripsi / Tesis / Disertasi* dengan judul :

**“Pengaruh Formulasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Daun Mahkota Dewa
(*Phaleria macrocarpa*) Terhadap Stabilitas Fisik”**

Dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialih mediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencerminkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta / Plagiarism dalam karya tulis ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 3 Agustus 2022

Yang menyatakan,



(Elsa Yuliana Sukmawati)

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

Motto :

“Kamu tidak bisa kembali dan mengubah awal saat kamu memulainya, tapi kamu bisa memulainya lagi dari di mana kamu berada sekarang dan ubah akhirnya”

Persembahan :

Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan untuk :

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang

Dosen Pembimbing dan Dosen Penguji

Kedua Orang Tua dan Keluarga

Sahabat dan Teman-teman

Semua Pihak yang membantu dalam terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Alhamdulillahirrabbi lalamin, Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan judul “Pengaruh Formula Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Terhadap Stabilitas Fisik”, sebagai salah satu prasyarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) Jurusan Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa dukungan, bantuan, bimbingan, dan saran dari berbagai pihak selama penyusunan skripsi ini. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih setulus-tulusnya kepada:

1. Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberi izin untuk melaksanakan penelitian dan penyusunan KTI ini.
2. drg. Rosa Pratiwi, Sp.Perio dan Anggun Feranisa A, S.Si M.Biotech selaku Pembimbing I & II yang telah memberikan banyak waktu, bimbingan, saran, do'a, dan motivasi kepada penulis sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.

3. drg. Ade Ismail AK. MDS, Sp.Perio selaku penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji, mengarahkan, serta memberi saran dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kebaikan yang diberikan.
4. Kedua orang tua serta keluarga penulis yang selalu memberikan kasih sayang, do'a, nasehat, dan kesabarannya yang luar biasa dalam setiap langkah hidup penulis, yang merupakan anugerah terbesar dalam hidup.
5. Teman dekat penulis yang selalu memberikan semangat, motivasi, nasehat, dan do'a supaya segera menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
6. Serta diri sendiri yang telah mampu kooperatif dalam mengerjakan skripsi ini dan selalu berusaha mempercayai diri sendiri hingga akhirnya mampu membuktikan bahwa saya bisa mengandalkan diri sendiri.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari sempurna, masih banyak kekurangan dan kelemahan, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan oleh penulis. Penulis mengharapkan semoga karya tulis ilmiah ini bisa memberikan manfaat bagi penulis maupun kepada semua pihak yang memerlukan.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas semua kebaikan dan bantuan yang telah diberikan.

Wassalamualaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Semarang, 3 Agustus 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	iv
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1. Tujuan umum	6
1.3.2. Tujuan khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat Teoritis	7
1.4.2. Manfaat Praktis	7
1.5. Orisinalitas Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Tinjauan Pustaka	10
2.1.1 Jaringan Periodontal.....	10
2.1.2 Dental Plak.....	13
2.1.3 Penyakit Periodontal	16
2.1.4 Tanaman Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>).....	21
2.1.5 Nanoemulgel	27

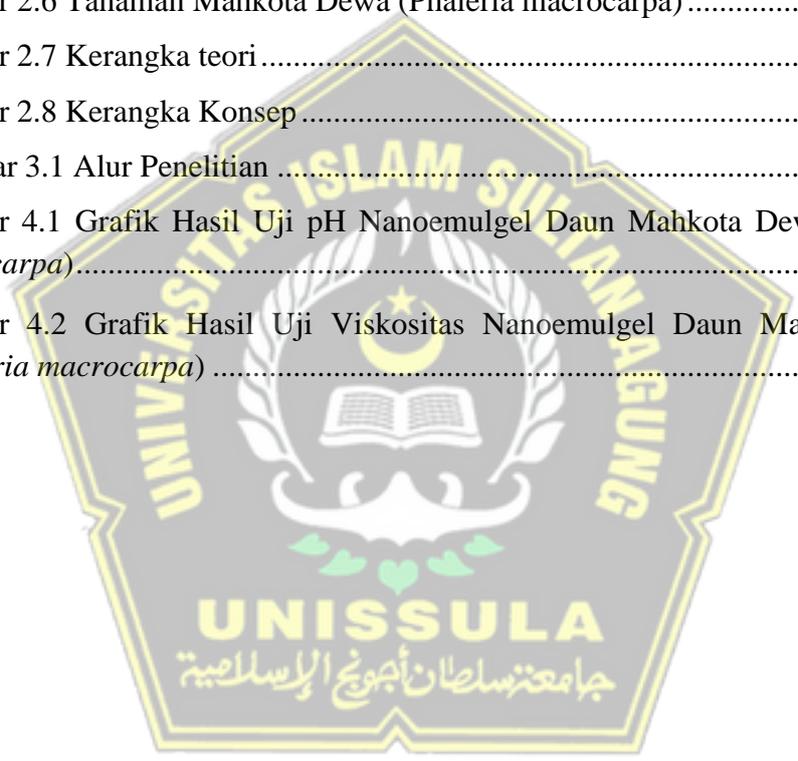
2.1.6 Uji Stabilitas.....	29
2.2 Kerangka Teori.....	32
2.3 Kerangka Konsep.....	33
2.4 Hipotesis.....	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1 Jenis Penelitian.....	34
3.2 Rancangan Penelitian.....	34
3.3 Variabel Penelitian.....	34
3.3.1 Variabel Bebas.....	34
3.3.2 Variabel Terikat.....	34
3.3.3 Variabel Terkendali.....	34
3.4 Definisi Operasional.....	35
3.5 Sampel Penelitian.....	36
3.5.1 Sampel Penelitian.....	36
3.5.2 Besar Sampel.....	36
3.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	37
3.6.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	37
3.7 Prosedur Penelitian.....	38
3.7.1 <i>Ethical Clearance</i>	38
3.7.2 Sterilisasi Alat.....	38
3.7.3 Uji Stabilitas Fisik.....	38
3.8 Tempat dan Waktu Penelitian.....	40
3.9 Analisis Hasil.....	40
3.10 Alur Penelitian.....	41
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	42
4.1. Hasil Penelitian.....	42
4.2. Pembahasan.....	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1. Kesimpulan.....	57
5.2. Saran.....	58

DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN.....	65



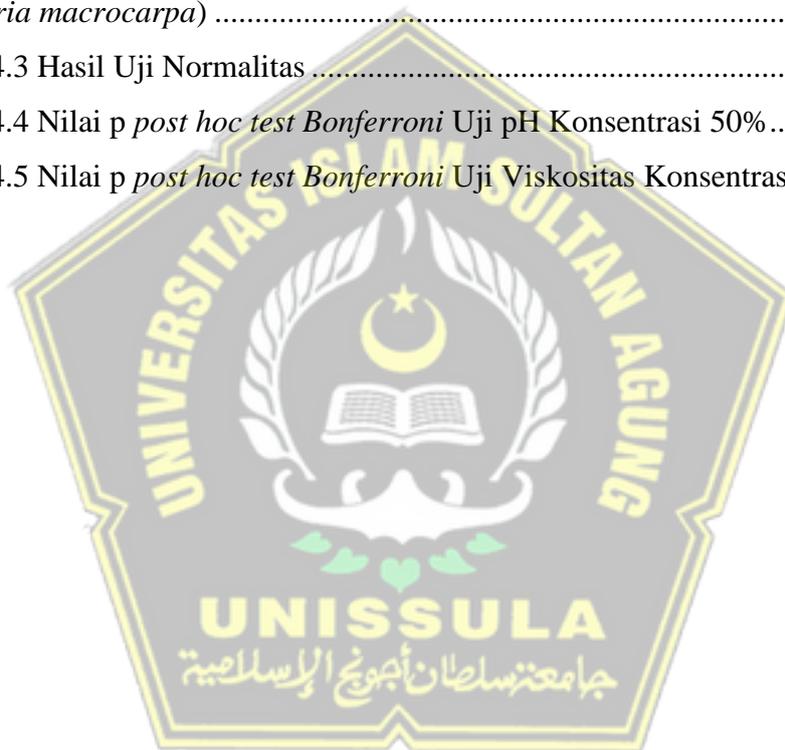
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Gingiva.....	11
Gambar 2.2 Jaringan Periodontium	13
Gambar 2.3 Proses Pembentukan Plak di Rongga Mulut	14
Gambar 2.4 Perubahan Warna dan Kontur Gingiva yang Berhubungan dengan Gingivitis Akibat Plak.....	18
Gambar 2.5 Herpetic Gingivostomatitis Pada Anak Berusia 3 tahun.....	19
Gambar 2.6 Tanaman Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>).....	22
Gambar 2.7 Kerangka teori.....	32
Gambar 2.8 Kerangka Konsep.....	33
Gambar 3.1 Alur Penelitian	41
Gambar 4.1 Grafik Hasil Uji pH Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>).....	46
Gambar 4.2 Grafik Hasil Uji Viskositas Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>)	48



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian	8
Tabel 2.1 Klasifikasi Penyakit Periodontal dan Peri-Implant.....	16
Tabel 3.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	37
Tabel 4.1 Hasil Pembacaan Nilai pH Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>)	43
Tabel 4.2 Hasil Pembacaan Nilai Viskositas Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>)	43
Tabel 4.3 Hasil Uji Normalitas	44
Tabel 4.4 Nilai p <i>post hoc test Bonferroni</i> Uji pH Konsentrasi 50%.....	45
Tabel 4.5 Nilai p <i>post hoc test Bonferroni</i> Uji Viskositas Konsentrasi 50%	47



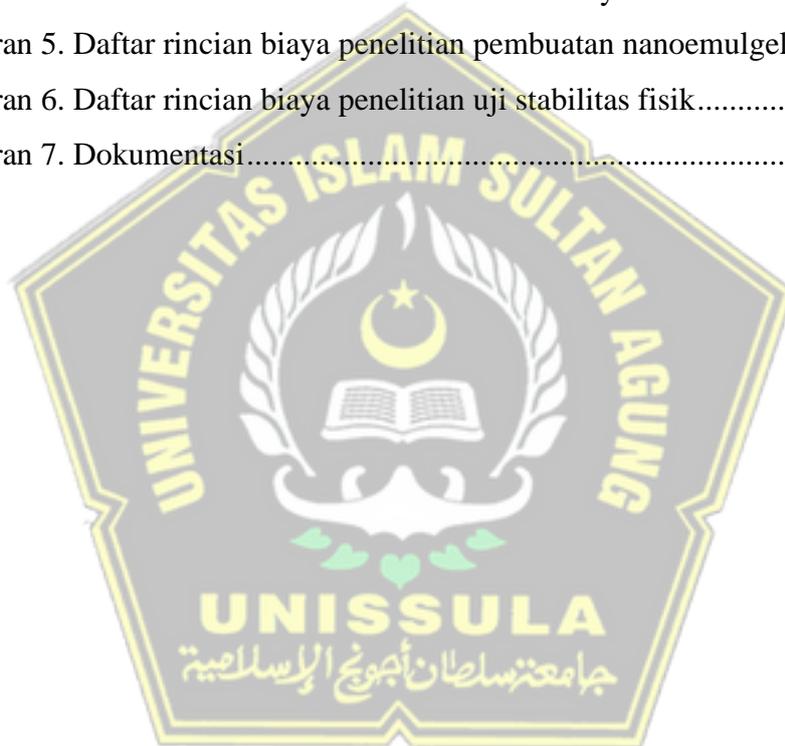
DAFTAR SINGKATAN

ABP	: <i>Alveolar Bone Proper</i>
A/M	: Air dalam Minyak
AP	: <i>Alveolar Process</i>
cPas	: centipascal
G	: <i>Gingiva</i>
M/A	: Minyak dalam Air
nm	: nanometer
PL	: <i>Periodontal Ligament</i>
RC	: <i>Root Cementum</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
TEA	: Trietanolamin



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	65
Lampiran 2. Surat izin penelitian Laboratorium Farmasi Fisika dan Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim	66
Lampiran 3. Surat selesai penelitian Laboratorium Terpadu Nanobioteknologi Universitas Diponegoro	67
Lampiran 4. Surat selesai penelitian Laboratorium Farmasi Fisika dan Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim	68
Lampiran 5. Daftar rincian biaya penelitian pembuatan nanoemulgel	69
Lampiran 6. Daftar rincian biaya penelitian uji stabilitas fisik	70
Lampiran 7. Dokumentasi	71



ABSTRACT

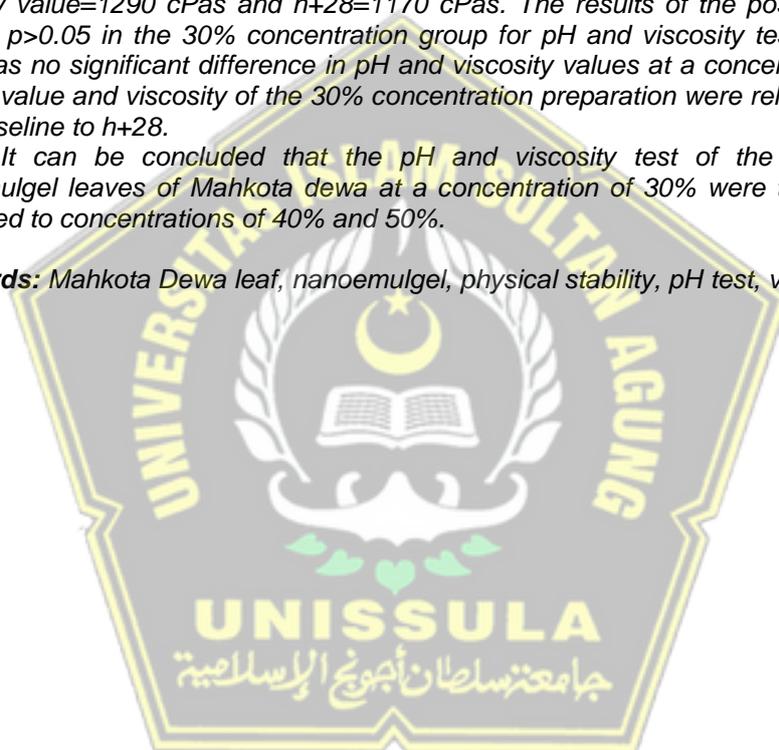
Mahkota dewa leaf (Phaleria macrocarpa) contains alkaloids, saponins, phenols, tannins, and flavonoids which have antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial activities. The nanoemulgel preparation was chosen because it can penetrate well and quickly into the mucosa thereby increasing absorption. This study aims to determine the physical stability of the preparation of nanoemulgel leaves of mahkota dewa for 28 days.

Experimental laboratory with a post test only control group design, with 30 preparation divided into 3 groups, group of 30%, 40%, and 50%. which were tested for tests and viscosity tests for 28 days with observations every 7 days in climatic chamber.

The results of the average pH test and viscosity test 30% concentration with the average baseline and h+28 pH values were 5,02 and 4,97 and the baseline and h+28 viscosity values were 1610 cPas and 1520 cPas. The results of the average concentration of 50% pH value at baseline = 4,65 and h + 28 = 4,60. The mean baseline viscosity value=1290 cPas and h+28=1170 cPas. The results of the post wilcoxon test showed $p>0.05$ in the 30% concentration group for pH and viscosity tests, means that there was no significant difference in pH and viscosity values at a concentration of 30%, The pH value and viscosity of the 30% concentration preparation were relatively constant from baseline to h+28.

It can be concluded that the pH and viscosity test of the preparation of nanoemulgel leaves of Mahkota dewa at a concentration of 30% were the most stable compared to concentrations of 40% and 50%.

Keywords: Mahkota Dewa leaf, nanoemulgel, physical stability, pH test, viscosity test.



ABSTRAK

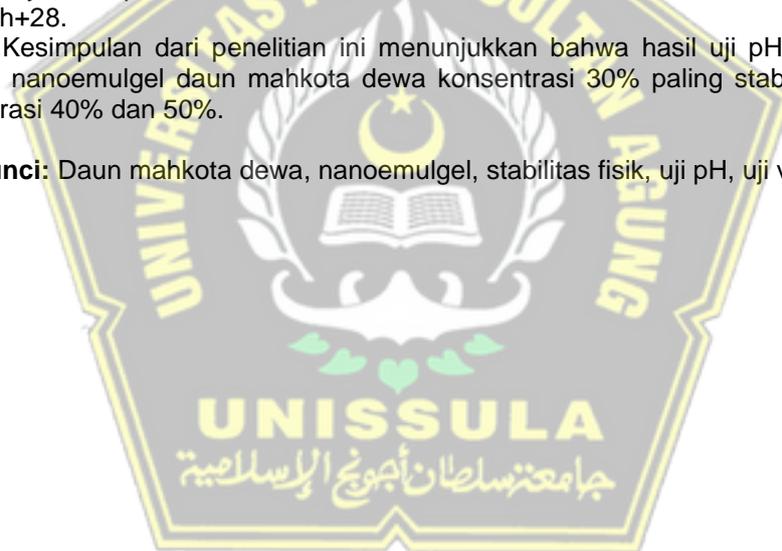
Daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) memiliki kandungan bioaktif seperti alkanoid, saponin, fenol, tannin, dan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Sediaan nanoemulgel dipilih dalam formulasi karena dapat berpenetrasi dengan baik dan cepat kedalam mukosa sehingga meningkatkan absorpsi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat kestabilan fisik dari sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa selama 28 hari penyimpanan.

Metode penelitian menggunakan eksperimental laboratorium dengan *post test only control group design*, terdiri atas 3 kelompok yaitu kelompok konsentrasi 30%, 40%, dan 50%. Sampel yang digunakan berjumlah 30 sediaan yang dilakukan uji stabilitas fisik berupa uji pH dan uji viskositas, dengan cara dilakukan penyimpanan selama 28 hari pada *climatic chamber* dengan pengamatan setiap 1 minggu sekali.

Hasil rerata uji pH dan uji viskositas konsentrasi 30% menghasilkan nilai paling stabil, dengan rerata nilai pH *baseline* dan h+28 sebesar 5,02 dan 4,97 serta nilai viskositas *baseline* dan h+28 sebesar 1610 cPas dan 1520 cPas. Hasil rerata konsentrasi 50% nilai pH pada *baseline*=4,65 dan h+28=4,60. Rerata nilai viskositas *baseline*=1290 cPas dan h+28=1170 cPas. Hasil uji *post hoc wilcoxon* menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada kelompok konsentrasi 30% untuk uji pH dan viskositas. Hasil uji *post hoc* menunjukkan tidak terdapat perbedaan nilai pH dan viskositas yang signifikan pada konsentrasi 30%, yang artinya nilai pH dan viskositas sediaan konsentrasi 30% relatif tetap dari *baseline* sampai h+28.

Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa hasil uji pH dan viskositas sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa konsentrasi 30% paling stabil dibandingkan konsentrasi 40% dan 50%.

Kata kunci: Daun mahkota dewa, nanoemulgel, stabilitas fisik, uji pH, uji viskositas.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Jaringan periodontal merupakan jaringan yang berada disekeliling gigi dan menjadi penyangga gigi. Jaringan periodontal meliputi gingiva, sementum, jaringan ikat periodontal dan tulang alveolar. Ada dua jenis penyakit periodontal yang umum di masyarakat, yaitu gingivitis dan periodontitis. Gingivitis muncul secara klinis sebagai jaringan gingiva yang merah, bengkak, dan berdarah tanpa kerusakan tulang alveolar (Newman *et al.*, 2019). Periodontitis ditandai dengan peradangan gingiva dan resorpsi tulang alveolar. Periodontitis ditandai dengan peradangan kronis, migrasi apikal dari epitelium penyatu, hilangnya jaringan ikat dan resorpsi tulang alveolar (Quamilla, 2016).

Penyakit periodontal menjadi urutan ke 11 penyakit yang sering terjadi di dunia. Berdasarkan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi penyakit mulut di Indonesia sekitar 57,6% dengan kasus terbanyak adalah karies dan penyakit periodontal. Persentasenya 74,1% untuk kasus periodontitis di Indonesia (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Penyakit periodontal biasanya terjadi karena plak bakteri yang berada di permukaan gigi. Plak adalah lapisan tipis biofilm yang meliputi berbagai jenis mikroorganisme patogen. Studi tentang patogen penyebab penyakit periodontal telah menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus*

berperan dalam memperburuk penyakit gigi dengan membentuk biofilm (Kim and Lee, 2015; Andriani and Chairunnisa, 2019). Pembentukan plak diawali dengan adanya pembentukan pelikel kemudian terjadi kolonisasi primer bakteri, salah satunya *S. aureus* yang akan berkolonisasi dan melekat pada pelikel sehingga akan terjadi interaksi dengan reseptor pada permukaan bakteri tersebut sehingga akan terjadi kolonisasi sekunder dan terjadi maturasi plak (Newman *et al.*, 2019).

Perawatan penyakit periodontal meliputi beberapa tahapan, yaitu fase *initial therapy* (non bedah), fase *surgical* (bedah), fase *restorative therapy*, dan fase *maintenance*. Pada perawatan periodontal secara non bedah yaitu *scaling* dan *root planing*. Selain itu, perawatan non bedah lainnya adalah terapi antimikroba baik dengan topikal ataupun sistemik yaitu dengan pemberian antibiotik yang berguna dalam pencegahan dan pengobatan penyakit periodontal (Bathla, 2017).

Indonesia banyak memiliki tanaman obat yang belum dimanfaatkan secara optimal untuk kesehatan. Penggunaan obat memiliki sedikit efek samping dan dianggap lebih efektif dibandingkan obat yang berasal dari bahan kimia dan dipercaya berkhasiat (Fiana and Oktaria, 2016).

Allah SWT telah menjelaskan mengenai berbagai jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan dan dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit. Allah SWT berfirman di surat An-Nahl ayat 11:

يُنْبِتْ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالتَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنَ كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿١١﴾

Artinya : “Dengan (air hujan) itu Dia menumbuhkan untuk kamu tanaman-tanaman, zaitun, kurma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sungguh, pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berpikir.

Salah satu tanaman yang bisa dimanfaatkan di bidang kesehatan adalah mahkota dewa. Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) sangat cocok tumbuh di Indonesia karena memiliki iklim yang tropis. Tanaman ini bisa hidup di tanah apa saja, baik yang memiliki banyak unsur hara maupun yang miskin unsur haranya. Tempat tanamnya pun bisa di mana saja, seperti sawah, ladang, dan hutan sehingga dapat diperbarui atau ditanam kembali. Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) bisa didapatkan di lingkungan pekarangan sebagai tanaman hias atau peneduh. Saat ini tanaman mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) telah menyebar hampir ke seluruh Indonesia. Selain itu tanaman mahkota (*Phaleria macrocarpa*) dapat dibeli dengan harga yang terjangkau di kalangan masyarakat (Kartasubrata, 2019).

Tanaman ini memiliki kandungan seperti alkanoid, terpinoid, saponin senyawa resin, polifenol, flavonoid, dan tanin. Masing-masing komponen bekerja dengan mekanisme sendiri (Afnizar, Mahdi and Zuraidah, 2016). Bahan aktif ini memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antibakteri dan sitotoksik yang dapat mencegah pertumbuhan bakteri.

Kandungan zat aktif pada tanaman mahkota dewa seperti saponin yang bermanfaat sebagai antibakteri, polifenol yang bermanfaat sebagai antihistamin (Fiana and Oktaria, 2016). Alkaloid berfungsi sebagai detoksifikasi, flavonoid dapat menghambat terjadinya proliferasi sel bakteri. Senyawa fenol mendenaturasi ikatan protein dalam membran sel (Norvayatiin, Handayani and Rizqi, 2018).

Salah satu terapi antimikroba adalah dengan topikal. Secara termodinamik nanoemulsi merupakan sediaan yang stabil, memiliki keuntungan dapat meningkatkan absorpsi (Sari and Herdiana, 2018). Nanoemulgel yang diketahui sebagai pembentukan nanoemulsi berbasis hidrogel adalah penambahan sistem nanoemulsi yang terintegrasi menjadi matriks hidrogel (Chellapa *et al.*, 2015). Ukuran partikel yang semakin kecil akan mempermudah untuk menembus barier kulit. Salah satu bentuk sediaan adalah nanoemulgel. Nanoemulgel yaitu sediaan emulsi dengan ukuran droplet 1-100 nm yang tersuspensi dalam hidrogel (Imanto, Prasetyawan and Wikantyasning, 2019).

Penelitian ini adalah penelitian lanjutan dari penelitian yang telah dilakukan oleh Feny Nursyaputri pada bulan November tahun 2020 di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa konsentrasi 10%, 20%, dan 30% formulasi nanoemulsi gel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) mempengaruhi ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* dan disimpulkan bahwa konsentrasi 30% memiliki aktivitas

antibakteri terbesar. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hestiyani dan Handini (2019) juga menjelaskan bahwa ekstrak etanol daun mahkota dewa konsentrasi 10%, 20%, 30%, dan 40% memiliki potensi sebagai anti MRSA, dengan konsentrasi 40% yang paling efektif.

Karena komponen gel mempengaruhi stabilitas gel, maka dilakukan uji stabilitas fisik guna memastikan keamanan, kualitas, dan manfaat gel sesuai spesifikasi yang diharapkan dan tetap stabil setelah dilakukannya penyimpanan. Stabilitas bahan aktif adalah faktor yang perlu dipertimbangkan ketika membentuk formulasi sediaan yang berkualitas (Sayuti, 2015).

Penelitian sebelumnya pada formulasi nanoemulgel ekstrak kulit manggis menunjukkan bahwa secara keseluruhan formulasi tetap stabil selama penyimpanan 28 hari (Damayanti, Wikarsa and Garnadi, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh (Wulansari, Jufri and Budianti, 2017) membuktikan bahwa formula terbaik *Tree Oil* adalah nanoemulsion gel dengan konsentrasi 5% karena memiliki stabilitas yang baik, ukuran yang lebih kecil dan viskositas yang lebih besar

Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa stabilitas fisik masing-masing ekstrak dan sediaan memiliki perbedaan. Sediaan nanoemulgel ekstrak mahkota dewa belum dilakukan penelitian mengenai uji stabilitas fisik. Berdasarkan penjelasan di atas, ingin dilakukan penelitian tentang uji stabilitas fisik formulasi dari sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan konsentrasi 30%,

40%, dan 50%. Pada penelitian ini konsentrasi ditingkatkan dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Hal disebabkan semakin tinggi konsentrasi maka semakin besar daya antibakterinya. Peneliti ingin mengetahui apakah berpengaruh juga terhadap tingkat kestabilan suatu sediaan nanoemulgel.

1.2.Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh formulasi berbagai konsentrasi sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap stabilitas fisik?

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Penelitian ini untuk mengetahui pengaruh formulasi berbagai konsentrasi sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap stabilitas fisik.

1.3.2. Tujuan khusus

Penelitian ini untuk mengetahui optimasi formulasi sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang memiliki sifat fisik dan stabilitas yang baik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini antara lain :

- a. Dapat menambah ilmu pengetahuan tentang stabilitas fisik dari formulasi nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan berbagai konsentrasi.
- b. Dapat menjadi landasan dalam pengembangan ekstrak daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang mengandung formulasi nanoemulgel dengan sifat fisik dan stabilitas yang baik sebagai terapi penyakit periodontal.

1.4.2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini antara lain :

- a. Bagi mahasiswa kedokteran gigi, hasil penelitian diharapkan dapat menjadi pengetahuan baru dan referensi untuk penelitian lebih lanjut.
- b. Bagi dokter gigi, penggunaan ekstrak daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan sediaan nanoemulgel dengan konsentrasi dan stabilitas fisik yang baik dapat digunakan sebagai bahan preventif dan terapi penyakit periodontal.
- c. Bagi masyarakat, pengetahuan baru pada masyarakat terhadap konsentrasi nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria*

macrocarpa) yang memiliki sifat fisik dan stabilitas yang baik sebagai terapi penyakit periodontal.

1.5.Orisinalitas Penelitian

Orisinalitas dalam penelitian dapat dilihat pada tabel 1.1 berikut ini.

Tabel 1. 1 Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Judul	Perbedaan
(Wulansari, Jufri and Budianti, 2017)	<i>Studies on the Formulation, Physical Stability, and in vitro antibacterial activity of Tree Oil (Melaleuca Alternifolia) Nanoemulsion Gel</i>	Penelitian ini meneliti formulasi Tree Oil (<i>Melaleuca Alternifolia</i>) menjadi bentuk sediaan nanoemulsi gel dan mengevaluasi stabilitas fisik dan aktivitas antibakterinya dengan konsentrasi 5%, 7%, dan 9%.
(Natalie, Merrie, 2018)	<i>Uji Stabilitas Fisik dan Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Jintan Hitam (Nigella sativa L.) yang diformulasikan sebagai Sediaan Nanoemulsi gel (Nanoemulgel)</i>	Penelitian ini meneliti formulasi Minyak Jintan (<i>Nigella sativa L.</i>) menjadi bentuk sediaan nanoemulsi gel dan mengevaluasi stabilitas fisik dan aktivitas antibakterinya

(Rahmawati and Setiawan, 2019)	<i>The Formulation and Physical Stability Test Of Gel Fruit Strawberry Extract (Fragaria x ananassa Duch.)</i>	Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh variasi formula gel Fruit Strawberry (Fragaria x ananassa Duch.) terhadap sifat fisiknya dengan konsentrasi formula 1 0,5%, konsentrasi formula 2 1,0%, konsentrasi formula 3 1,5% dan konsentrasi formula 4 2,0%
(Damayanti, Wikarsa and Garnadi, 2019)	<i>Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Kulit Manggis (Garcia Mangostana L.)</i>	Penelitian ini meneliti tentang formulasi dan uji fisik sediaan nanoemulgel dari ekstrak kulit manggis (<i>Garcia Mangostana L</i>)
(Sayuti, 2015)	<i>Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (Cassia alata L.)</i>	Penelitian ini meneliti tentang formulasi dan uji fisik sediaan gel dari ekstrak daun ketepeng cina dengan konsentrasi 3%, 4%, dan 5% dengan penyimpanan pada suhu 40°C selama 8 minggu.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Jaringan Periodontal

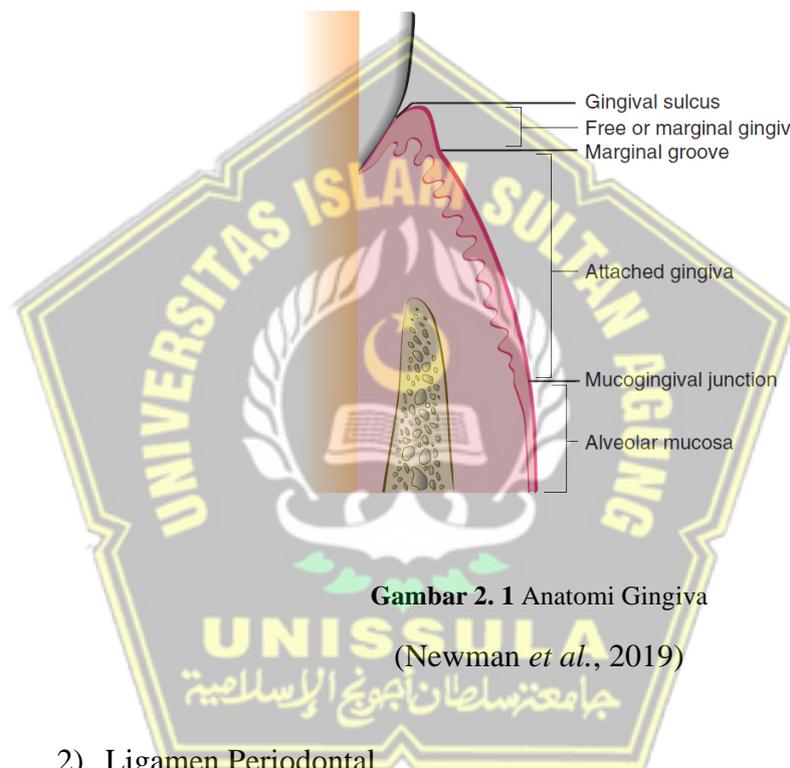
Periodontal tersusun dari dua asal suku kata yaitu *peri* yang memiliki arti sekitar dan *odontos* yang berarti gigi. Jadi jaringan periodontal merupakan jaringan yang terdapat di sekitar gigi atau mengelilingi gigi. Jaringan periodontal memiliki fungsi utama untuk melekatkan gigi pada jaringan tulang rahang. Jaringan periodontal juga disebut “*attachment apparatus*” atau “jaringan pendukung gigi”, yang merupakan unit perkembangan, biologis, dan fungsional yang mengalami perubahan tertentu seiring bertambahnya usia dan juga mengalami perubahan morfologis terkait dengan perubahan fungsi dan perubahan dalam lingkungan mulut. Jaringan periodontal terdiri dari beberapa bagian (Gambar 2.2), seperti gingiva, ligamen periodontal, tulang alveolar, dan sementum (Lang and Lindhe, 2015).

Struktur jaringan periodontal terdiri atas :

1) Gingiva

Gingiva adalah bagian dari mukosa mulut yang menyelimuti tulang alveolar dan mengelilingi servikal gigi. Secara anatomi gingiva dibagi 3 (Gambar 2.1) , yaitu *free gingiva* yang merupakan bagian paling koronal dari gingiva dan tidak menempel pada permukaan gigi, melainkan mengelilinginya, *attached gingiva* atau gingiva

cekat yaitu kelanjutan dari *free gingiva* pada sisi apikal dan melekat kuat pada periosteum dari tulang alveolar di bawahnya. Bagian yang ketiga yaitu *interdental gingiva* yang merupakan bagian dari gingiva yang mengisi rongga gingiva. Ini adalah ruang interdental di bawah area kontak gigi (Wijaksana, 2020).



Gambar 2. 1 Anatomi Gingiva

(Newman *et al.*, 2019)

2) Ligamen Periodontal

Ligamen periodontal adalah jaringan ikat yang mengelilingi akar dan menghubungkan sementum akar dengan dinding soket. Elemen terpenting yang terdapat pada ligamen periodontal adalah *principal fibers* yang terdiri dari serat-serat kolagen. Bagian ujung dari *principal fibers* tertanam dalam sementum yang disebut sebagai *Sharpey's fibers*. *Principal fibers* mampu merespon berbagai macam rangsangan dan mengadaptasikannya secara

fisiologis. Ligamen periodontal terletak diruang antara akar gigi dan lamina dura atau tulang alveolar. Lebar ligamen periodontal kira-kira 0,25 mm(kisaran 0,2-0,4 mm). Adanya ligamen periodontal memungkinkan kekuatan yang ditimbulkan selama fungsi pengunyahan dan kontak dengan gigi lainnya. Ligamen periodontal juga penting untuk mobilitas gigi (Lang *and* Lindhe, 2015; Wijaksana, 2020).

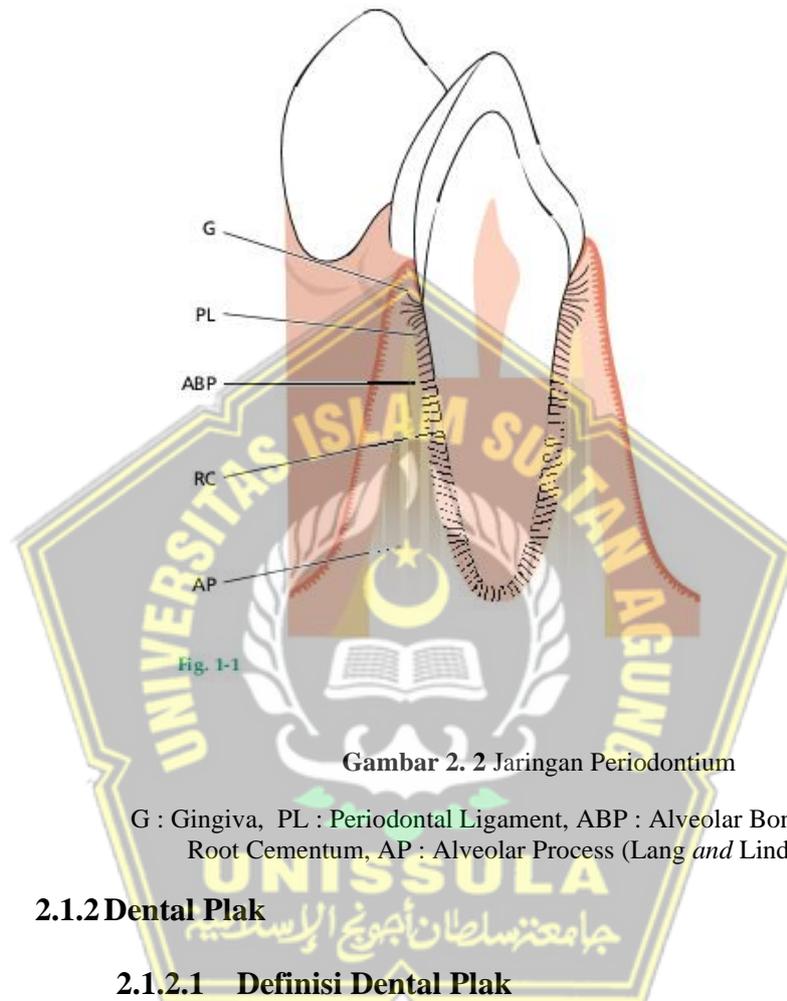
3) Sementum

Sementum yaitu jaringan mesenkim avaskuler yang mengalami kalsifikasi dan membentuk lapisan terluar dari anatomi akar. Terdapat dua jenis sementum yaitu sementum aseluler (primer) dan seluler (sekunder). Dua jenis sementum ini terdiri dari matriks interfibrillar terkalsifikasi dan fibril kolagen. Sementum memiliki fungsi melekatkan ligamen periodontal pada akar dan berkontribusi pada proses pembaruan setelah permukaan akar mengalami kerusakan (Newman *et al.*, 2019).

4) Tulang Alveolar

Tulang alveolar merupakan bagian dari rahang atas dan bawah yang menyangga gigi dan menopang soket gigi (alveoli). Tulang alveolar adalah jaringan ikat khusus yang terutama terdiri atas matriks organik termineralisasi. Bersama dengan sementum dan ligamen periodontal, tulang alveolar merupakan alat perlekatan gigi. Fungsi utamanya untuk mendistribusikan dan menyerap

kembali kekuatan yang dihasilkan ketika mastikasi dan ketika berkontak dengan gigi lainnya (Bathla, 2017).



Gambar 2. 2 Jaringan Periodontium

G : Gingiva, PL : Periodontal Ligament, ABP : Alveolar Bone Proper, RC : Root Cementum, AP : Alveolar Process (Lang and Lindhe, 2015)

2.1.2 Dental Plak

2.1.2.1 Definisi Dental Plak

Plak gigi merupakan biofilm mikroba rongga mulut yang ditemukan di permukaan gigi dan terdiri dari mikroorganisme yang tumbuh dalam matriks interseluler ketika seseorang mengabaikan kebersihan gigi dan mulutnya. Plak gigi berupa deposit berwarna putih kekuningan yang sebagian besar terdiri dari kumpulan bakteri dalam *matrix exfoliated cells* dan protein saliva. Plak biasanya

menumpuk di sepertiga gingiva di permukaan gigi (Yu *et al.*, 2017).

2.1.2.2 Tahapan Pembentukan Plak

Tahapan terbentuknya plak dibagi menjadi beberapa (Gambar 2.3), yaitu : pembentukan pelikel pada permukaan gigi, perlekatan awal bakteri, koagregasi dan kolonisasi/maturasi plak.



Gambar 2. 3 Proses Pembentukan Plak di Rongga Mulut

(Hao *et al.*, 2018)

Pembentukan plak dimulai dengan pembentukan lapisan tipis yang disebut *acquired pellicle*. *Acquired pellicle* adalah lapisan protein saliva, terutama glikoprotein dan terbentuk dalam hitungan detik hingga menit setelah permukaan gigi dibersihkan. Pelikel di permukaan gigi terdiri lebih dari 180 peptide, protein, dan glikoprotein, termasuk keratin, mucin, serta molekul lain yang bisa menjadi tempat adhesi atau reseptor untuk bakteri. Pada permukaan gigi bakteri yang menempel tidak berkontak langsung

dengan email melainkan kontak dengan *acquired pellicle* (Newman *et al.*, 2019).

Perlekatan awal bakteri dengan mengenali polisakarida atau reseptor protein yang berada pada pelikel, serta interaksi antara molekul adhesi pada permukaan sel mikroba dengan reseptor di pelikel. Setelah itu, bakteri akan berkoagregasi dengan bakteri yang lain. Langkah awal kolonisasi bakteri terjadi dalam tiga fase yaitu transportasi ke permukaan, adhesi awal, dan perlekatan yang kuat (Lang *and* Lindhe, 2015; Newman *et al.*, 2019).

Pada fase kolonisasi dan maturasi plak, bakteri yang berada di permukaan gigi menghasilkan reseptor baru untuk perlekatan bakteri lain yang disebut dengan koadhesi. Koadhesi akan membentuk mikrokoloni bakteri dan akhirnya menjadi matur. Perlekatan bakteri itu sendiri dapat menyebabkan terbentuknya matriks ekstraseluler. Setelah pembentukan matriks, water-filled channel untuk transportasi nutrisi dalam biofilm terbentuk. Water channels seperti sistem peredaran darah, mendistribusikan nutrisi yang berbeda dan menghilangkan bahan limbah dari komunitas di mikro-koloni biofilm. Semakin banyak bakteri akan memaksimalkan kinerja antar sesama bakteri sehingga plak akan matur (Jamal *et al.*, 2015; Newman *et al.*, 2019).

2.1.3 Penyakit Periodontal

2.1.3.1. Definisi Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal merupakan peradangan kronis periodonsium dengan bentuk lanjutnya berupa hilangnya ligamen periodontal dan kerusakan tulang alveolar di sekitarnya. Tidak adanya ligamen periodontal dan kerusakan tulang alveolar merupakan faktor penyebab hilangnya gigi dan dianggap sebagai ancaman utama terhadap kesehatan mulut. Sekitar 800 spesies bakteri telah teridentifikasi di rongga mulut serta diperkirakan bahwa interaksi antara respon host dan infeksi bakteri, yang dimodifikasi oleh perilaku seperti merokok, dapat menimbulkan adanya penyakit periodontal (Nazir, 2017).

2.1.3.2. Klasifikasi Penyakit Periodontal

American Academy of Periodontology (AAP) 2017 mengklasifikasikan penyakit periodontal dan peri-implant menjadi beberapa (Tabel 2.1), yaitu periodontal sehat, penyakit gingiva, dan kondisi lain, periodontitis, dan kondisi lain yang mempengaruhi periodontium.

Sedangkan untuk klasifikasi penyakit peri-implant, yaitu peri-implant sehat, mucositis peri-implant, peri-implantitis, serta defisiensi jaringan keras dan lunak peri-implant (Caton et al., 2018)

Tabel 2. 1 Klasifikasi Penyakit Periodontal dan Peri-Implant

Periodontal Sehat, Penyakit Gingiva, dan Kondisi Lain	<ol style="list-style-type: none"> 1. Periodontal dan Gingiva Sehat 2. Gingivitis di Induksi Plak 3. Gingivitis Tidak di Induksi Plak
Periodontitis	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Necrotizing Periodontal Disease</i> 2. Periodontitis 3. Periodontitis sebagai Manifestasi Penyakit Sistemik
Kondisi Lain yang Mempengaruhi Periodontium	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penyakit Sistemik atau Kelainan yang Mempengaruhi Jaringan Periodontal 2. Abses Periodontal dan Lesi Endodontik Periodontal 3. Kondisi Mucogingival 4. Trauma Tekanan Oklusal 5. Faktor Protesis
Kondisi Penyakit Peri-Implant	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peri-Implant Sehat 2. Mucositis Peri-Implant 3. Peri-Implantitis Defisiensi Jaringan Keras dan Lunak Peri-Implant

1) Gingivitis

Menurut definisi, gingivitis digambarkan dengan tidak adanya kehilangan perlekatan pada periodonsium. Ada kemungkinan gingivitis terjadi penurunan tingkat perlekatan pada periodonsium, tetapi tidak secara progresif (Newman *et al.*, 2019).

Gingivitis yang diinduksi plak

Penyakit gingiva yang diinduksi plak merupakan hasil interaksi antara mikroba yang terdapat dalam biofilm plak dengan respon inflamasi dari *host*. Gambaran secara klinis gingivitis yang diinduksi akibat plak terdapat perubahan pada warna dan kontur gingivanya (Gambar 2.4).



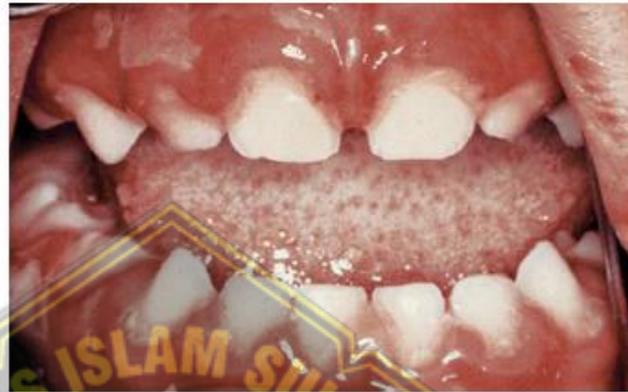
Gambar 2. 4 Perubahan Warna dan Kontur Gingiva yang Berhubungan dengan Gingivitis Akibat Plak

(Lang *and* Lindhe, 2015)

Gingivitis yang diinduksi non-plak

Penyakit gingiva yang diinduksi non-plak bisa ditimbulkan karena adanya infeksi bakteri, jamur atau virus tertentu, berasal

dari genetik, kondisi sistemik (kondisi dermatologis, reaksi alergi), trauma. Salah satu gingivitis yang disebabkan karena virus adalah *herpetic gingivostomatitis* (Gambar 2.5).



Gambar 2. 5 Herpetic Gingivostomatitis Pada Anak Berusia 3 tahun

(Lang and Lindhe, 2015)

2) Periodontitis

Periodontitis adalah peradangan di jaringan penyangga gigi yang bisa timbul karena mikroorganisme tertentu atau kumpulan mikroorganisme tertentu. Hal ini akan mengakibatkan kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar seiring dengan meningkatnya kedalaman probing. Adanya kehilangan perlekatan karena adanya kerusakan inflamasi di ligamen periodontal dan tulang alveolar adalah tanda klinis yang membedakan periodontitis dengan gingivitis. Kehilangan ini sering disertai dengan perubahan densitas serta tinggi alveolar. Peradangan ditandai dengan adanya perubahan kontur, warna, konsistensi serta *bleeding* ketika probing. *Bleeding* tidak selalu

merupakan indikator positif dari hilangnya perlekatan jaringan pendukung, tetapi perdarahan yang berlanjut ketika dilakukan probing selama kunjungan berurutan dapat menjadi indikator adanya inflamasi dan peningkatan risiko kehilangan perlekatan selanjutnya di lokasi perdarahan (Newman *et al.*, 2019).

2.1.3.3. Terapi Penyakit Periodontal

Perawatan penyakit periodontal dapat dilakukan dengan beberapa fase. Tujuan terapi periodontal adalah untuk memelihara dan memperbaiki gigi yang mengalami kelainan seperti kehilangan perlekatan periodontal, dll. Fase pertama dari perawatan periodontal yaitu fase *initial therapy* atau *non-surgical therapy*, yang bertujuan untuk menghilangkan etiologi serta faktor-faktor yang bisa menyebabkan terjadinya penyakit gingiva dan periodontal. Ketika fase ini berhasil dilakukan, perkembangan penyakit gigi dan periodontal dapat dihentikan. Fase non bedah terdiri dari kontrol plak dan edukasi pasien seperti, diet kontrol, kuretase, *scalling* dan *root planing*, *occlusal therapy*, dan *antimicrobial therapy*. Antimikroba dapat diberikan secara lokal maupun sistemik melalui berbagai jenis sediaan. Antimikroba topical dapat menjadi terapi tambahan setelah tindakan *scaling* dan *root planing*. Tambahan terapi antimikroba lebih efektif dan dapat mempercepat penyembuhan penyakit periodontal dibandingkan hanya dengan terapi tunggal seperti dengan kuretase saja. Salah

satu sediaan antimikroba topikal adalah semi-padat (gel) dengan biokompabilitas dan bioadhesif yang tinggi sehingga dapat melekat pada membran mukosa poket periodontal, dan gel ini mengurangi risiko iritasi dan alergi pada bagian yang diberi gel (Wijayanto, Herawati and Sudiby, 2014; Deep, Shalini and Amit, 2017).

Setelah dilakukannya terapi fase I yaitu *initial therapy*, kemudian dilanjutkan fase *maintenance* (fase IV) yang bertujuan mempertahankan hasil yang dicapai serta mencegah keparahan dan penyakit lebih lanjut. Sedangkan pada fase *maintenance*, dengan evaluasi berkala, dapat dilanjutkan fase *surgical* atau bedah (fase II) dan fase restoratif (fase III). Fase ini meliputi pembedahan periodontal yang bertujuan merawat serta memperbaiki kondisi jaringan periodontal dan sekitarnya. Ini termasuk implan, regenerasi gingiva dan tulang, dan terapi restoratif (Bathla, 2017).

2.1.4 Tanaman Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Bahan alami seperti tanaman merupakan keanekaragaman hayati yang sudah sering digunakan sebagai subyek penelitian ilmiah di Indonesia. Indonesia mempunyai keanekaragaman hayati paling besar di dunia yaitu sekitar 30.000 jenis tumbuh-tumbuhan. Berdasarkan jumlah yang sangat besar tersebut, hanya sekitar 3% yang digunakan sebagai obat tradisional. Penggunaan tanaman di Indonesia untuk mengobati penyakit diteruskan dari generasi ke generasi hanya

berdasarkan pengalaman, tidak disertai data pendukung yang memenuhi persyaratan (Indriyanti, Sujatno *and* Soekandar, 2016).

Penggunaan bahan alami sebagai obat memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada obat dari bahan kimia. Bahan alami juga memiliki harga yang lebih terjangkau dibandingkan obat modern, dan dipercaya berkhasiat. Keunggulan lain dari obat tradisional adalah ketersediaan bahan bakunya yang lebih mudah didapatkan (Fiana *and* Oktaria, 2016; Norvayatiin *et al.*, 2018).

Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) (Gambar 2.6) merupakan salah satu jenis tanaman obat yang dikenal di Indonesia. Buah simalakama adalah penamaan tanaman ini di daerah Melayu, di Jawa Tengah disebut makuto rojo atau makuto ratu, di Banten dinamakan raja obat. Sedangkan, warga Cina mengenalnya pau yang artinya obat pusaka, sementara di Eropa tanaman ini dinamakan *the Crown of God*. Bagian mahkota dewa yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan seperti batang, daun dan buah, sementara bijinya beracun (Fiana *and* Oktaria, 2016).



Gambar 2. 6 Tanaman Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

(Fatmawati, 2019)

2.1.4.1. Taksonomi

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Celastrales
Suku	: Thymelaceae
Marga	: <i>Phaleria</i>
Jenis	: <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl <i>Phaleria papuana</i> Warb var <i>Wichnanni</i> (Val) Back

2.1.4.2. Morfologi

Mahkota dewa adalah tumbuhan perdu dari Famili Thymelaeaceae dan dapat hidup di dataran rendah dengan ketinggian mencapai 1200 mdpl dengan baik. Ketinggian pohon mahkota dewa sekitar 1,5-2,5 m dengan batang berkayu, pendek dan bercabang. Daun mahkota dewa berwarna hijau tua, berbentuk bulat panjang dan meruncing pada ujungnya. Mahkota dewa daunnya termasuk daun tunggal, memiliki panjang daun 7-10 cm dan lebarnya mencapai 5 cm, bertangkai pendek, dengan tulang daun yang menyirip (Fatmawati, 2019).

2.1.4.3. Manfaat Antibakteri Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Antibakteri yaitu zat yang bisa menghambat pertumbuhan bakteri dan membunuhnya dengan mengganggu metabolisme dari bakteri yang merugikan. Antibakteri biasanya ada sebagai metabolit sekunder dalam organisme. Mekanisme kerja senyawa antibakteri umumnya dengan menghancurkan dinding sel, mengganggu sintesis protein, mengubah permeabilitas membran, dan menghambat enzim. Antibakteri dapat diperoleh dari kandungan tanaman herbal seperti tanaman mahkota dewa (Astriyani *et al.*, 2017; Septiani *et al.*, 2017)

Tanaman mahkota dewa memiliki kandungan berbagai zat bioaktif dari jenis-jenis senyawa fenol dan flavonoid yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan dan anti-inflamatori. Senyawa lain yang terkandung pada tanaman mahkota dewa dari bagian buah, biji, daun dan kulit buah di antaranya senyawa alkaloid, saponin, dan tanin. Pertumbuhan bakteri gram positif dapat diganggu oleh senyawa fenol yang terkandung dalam mahkota dewa (Fatmawati, 2019).

Flavonoid adalah senyawa fenol yang bekerja dengan melakukan denaturasi protein yang bisa mengakibatkan metabolisme sel dikatalis oleh enzim. Flavonoid mampu membuat kompleks dengan protein ekstraseluler sehingga dapat mencegah mikroorganisme untuk menempel dan menginvasi sel. Flavonoid dapat menghambat proliferasi sel bakteri dengan mengikat protein

dalam mikrotubulus intraseluler serta mengganggu fungsi mitosisnya. Senyawa fenol memiliki sifat antibakteri yang mendenaturasi ikatan protein di membran sel yang menyebabkan membran sel lisis sehingga fenol mampu masuk ke dalam sitoplasma yang mengakibatkan bakteri tidak berkembang (Norvayatiin *et al.*, 2018).

Kandungan senyawa aktif buah mahkota dewa berupa flavonoid mampu mencegah tumbuhnya bakteri dengan mengganggu permeabilitas dinding sel bakteri, yang dapat menyebabkan sitolisis. Flavonoid mempunyai tiga mekanisme yang memberikan efek antibakteri, antara lain penghambatan sintesis asam nukleat, penghambatan fungsi membran sel dan penghambatan metabolisme energi (Afnizar *et al.*, 2016).

Alkaloid yang berperan sebagai detoksifikasi mampu menetralkan racun dalam tubuh. Alkaloid memiliki mekanisme mengganggu komponen peptidoglikan yang ada di sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk sempurna dan mengakibatkan kematian sel (Afnizar *et al.*, 2016).

Saponin bisa menyebabkan tegangan permukaan dinding sel terganggu. Jika tegangan permukaan terganggu, zat antibakteri dapat menyerang sel dan menghambat metabolisme sehingga dapat membunuh bakteri (Norvayatiin *et al.*, 2018).

Senyawa saponin juga bisa menghambat pertumbuhan bakteri dengan merusak membran sitoplasma. Kerusakan pada membran sel

dapat menyebabkan berkurangnya permeabilitas membran sel, akibatnya terjadi transport zat yang tidak terkontrol ke dalam dan ke luar sel. Tannin mempunyai zat antibakteri dengan menginaktivkan adhesin sel mikroba dan enzimnya serta mengganggu transport protein pada lapisan dalam sel (Astriyani *et al.*, 2017).

2.1.4.4. Penggunaan Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada Bidang Kedokteran Gigi

Pada bidang kedokteran gigi, banyak penelitian telah dilakukan untuk mencari pengobatan alternatif yang potensial dari bahan alam untuk melawan penyakit mulut. Salah satu produk kesehatan dari bahan alami yaitu tumbuhan mahkota dewa yang tersedia dalam bentuk kapsul, tablet, gel, krim, *mouthwash*, oil, sirup dan lain sebagainya. Tanaman mahkota dewa banyak digunakan dalam bidang gigi karena terbukti memiliki efek antibakteri. Kandungan zat antibakteri pada mahkota dewa yaitu saponin, tanin, flavonoid, alkaloid, fenol (Fatmawati, 2019).

Flavonoid (termasuk kaempferol, myricetin, naringin, quercetin, dan rutin) adalah komponen bioaktif utama yang ada di ekstrak buah mahkota dewa. Tanaman obat yang mengandung flavonoid seringkali memiliki aktivitas antimikroba yang tinggi terhadap patogen. Aktivitas antimikroba terhadap mikroorganisme patogen terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain terganggunya fungsi membran sitoplasma, penghambatan sintesis asam nukleat, dan

perubahan metabolisme energi. Komponen lain seperti tanin dapat menahan beberapa virulensi bakteri dengan menghambat pembentukan biofilm dan menetralkan toksin bakteri (Afnizar *et al.*, 2016; Radita *and* Widyarman, 2019).

Beberapa peneliti melaporkan bahwa ekstrak mahkota dewa dapat menurunkan kepadatan biofilm bakteri *P.Gingivalis*, *A.actinomyetemcomitans*, dan *T.denticola* adalah beberapa bakteri penyebab utama penyakit periodontal. *P.Gingivalis* dan *T.denticola* merupakan bakteri Gram-negatif di rongga mulut yang terlibat dalam patogenesis penyakit periodontal, terutama periodontitis kronis. Bakteri tersebut menghancurkan ligamen periodontal, yang menyebabkan kehilangan gigi. *A. actinomyetemcomitans* adalah bakteri anaerob Gram-negatif yang menyebabkan terjadinya periodontitis agresif. Penghambatan ekstrak mahkota dewa lebih efektif pada *Staphylococcus aureus* daripada *E.coli*, karena sebagai jenis bakteri Gram-negatif. Flavonoid yang terkandung dalam ekstrak mahkota dewa lebih sulit menembus lipopolisakarida dibandingkan peptidoglikan (Radita *and* Widyarman, 2019).

2.1.5 Nanoemulgel

2.1.5.1. Definisi Nanoemulgel

Nanoemulgel adalah sediaan emulsi yang tersuspensi dalam hidrogel dengan ukuran droplet 1-100 nm. Karakteristik khusus pada nanoemulgel memiliki tujuan pada penghantaran

obat atau senyawa aktif yang mengarah pada peningkatan terapautik dengan penetrasi obat yang dimaksimalkan ke dalam kulit dan meminimalkan efek samping dan reaksi toksik (Damayanti *et al.*, 2019).

Sediaan emulgel adalah emulsi, baik jenis minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M) yang dibentuk menjadi sediaan gel dengan menggabungkan bahan pembentuk gel. Sediaan emulgel mempunyai kelebihan yaitu sebagai bahan pembawa hidrofobik yang tidak bisa dimasukkan langsung ke dalam basis gel. Bahan aktif hidrofobik dibantu emulgel untuk terikat ke fase minyak kemudian globul minyak dapat didispersikan dalam fase air (emulsi M/A) yang dicampur emulsi ke dalam basis gel (Yani *et al.*, 2016).

2.1.5.2. Manfaat Nanoemulgel pada Bidang Kedokteran Gigi

Nanoemulsi gel meningkatkan laju penyerapan dan menghilangkan variabilitas dalam penyerapan. Nanoemulsi lebih menguntungkan dari mikroemulsi, karena memiliki stabilitas kinetik yang tinggi dan ukuran yang lebih kecil. Nanoemulgel mempunyai adhesi yang baik pada kulit dengan daya pelarutnya yang tinggi menjadikan konsentrasinya tinggi dan menyebabkan penetrasi obat yang cepat (Aithal *et al.*, 2018; Jivani *et al.*, 2018).

Nanoemulgel untuk sistem pengiriman obat secara topikal bertindak sebagai reservoir obat yang melepaskan obat dari fase internal ke fase eksternal dan selanjutnya ke kulit. Beberapa tahun terakhir nanoemulgel sebagai pengobatan topikal juga digunakan untuk pengobatan penyakit gusi seperti periodontitis. Nanoemulgel memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan sistem penghantaran lainnya, termasuk meningkatkan kelarutan obat, mudah menembus mukosa periodontal, mengurangi jumlah dosis, serta meningkatkan waktu retensi dan mengurangi efek samping dosis dibandingkan formulasi konvensional (Kegade *et al.*, 2020).

Menurut (Srivastava *et al.*, 2016) nanoemulsi memiliki aktivitas spektrum luas dalam melawan bakteri, seperti *Escherichia coli*, *Salmonella typhae* dan *Staphylococcus aureus*. Karena toksisitas selektif terhadap mikroba dan tidak menyebabkan iritasi pada selaput lendir, nanoemulsi aman untuk perawatan periodontal. Penelitian secara *in vitro* juga membuktikan bahwa nanoemulgel dari formulasi Quercetin dapat digunakan dengan sukses pada periodontitis.

2.1.6 Uji Stabilitas

Stabilitas merupakan kemampuan suatu formulasi buat bertahan pada batas yang ditentukan dan dipertahankan selama periode penyimpanan, yang sifatnya sama dengan formulasi pada

saat pembuatan. Uji stabilitas fisik perlu dilakukan guna memastikan bahwa formulasi yang dibuat mempunyai karakteristik yang sama dan tetap memenuhi parameter standar selama penyimpanan. Ketidakstabilan fisik formulasi nanoemulgel dilihat apabila terdapat perubahan warna atau pucat, sineresis, adanya bau, perubahan atau pemisahan fase, perubahan konsistensi, pembentukan gas serta perubahan fisik lainnya (Sayuti, 2015; Elmitra, 2017).

2.1.6.1 Uji pH

Uji pH untuk mengukur keasaman (pH) sediaan gel guna menjamin bahwa sediaan gel tidak menimbulkan iritasi kulit ataupun mukosa. pH mukosa idealnya 6,8 – 7, 2. Uji pH dilakukan pertama kali dengan menyiapkan formulasi sampel. Pengujiannya dengan merendam elektroda dalam sediaan yang sudah disiapkan sampai pengukur pH menunjukkan hasil pembacaan yang stabil. Hasil pembacaan skala yang stabil pada pengukur pH dicatat (Sayuti, 2015; Mardikasari, Mallarangeng and Zubaydah, 2017).

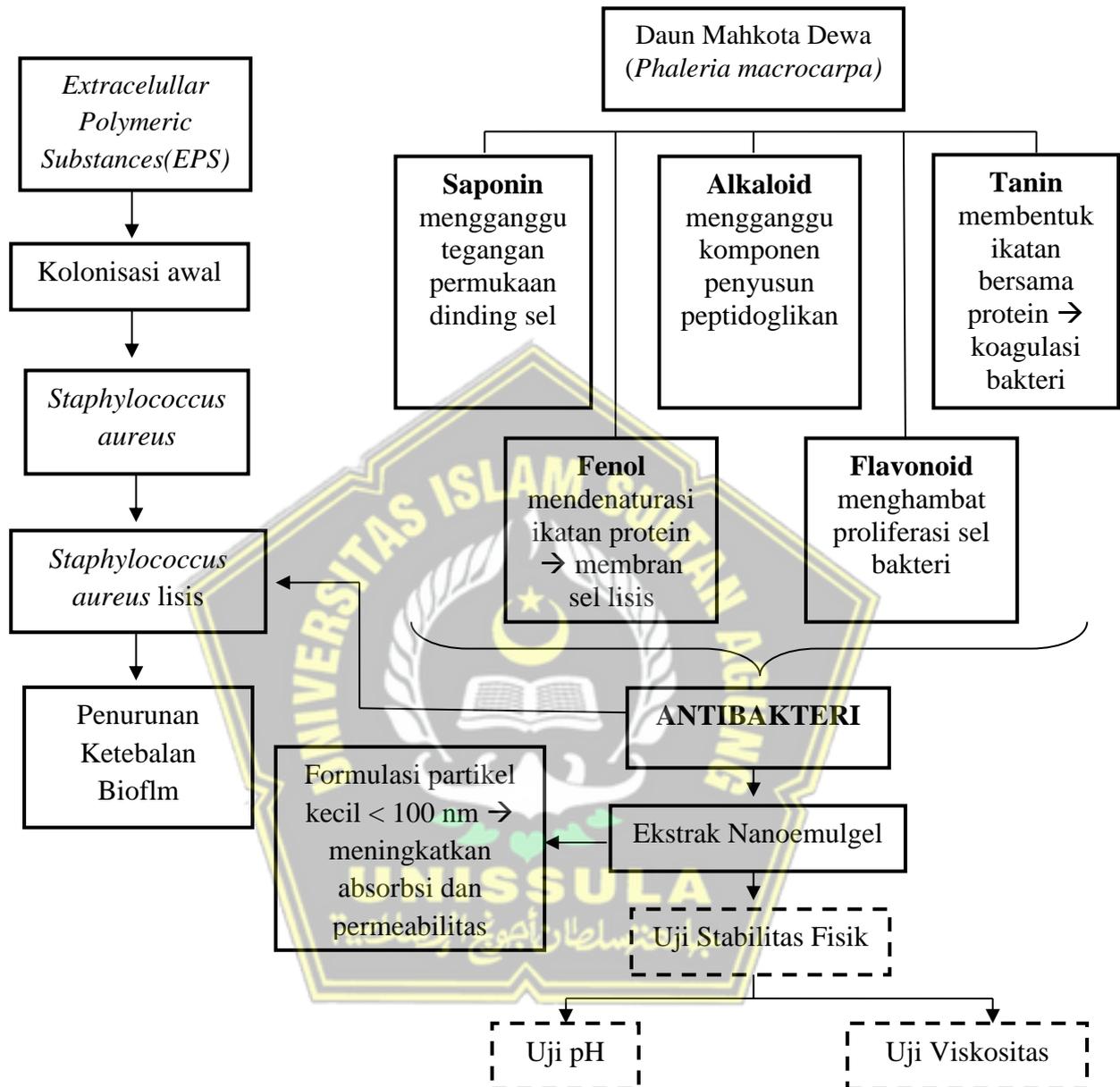
2.1.6.2 Uji Viskositas

Uji viskositas menunjukkan konsistensi dan hambatan aliran cairan. Uji kekentalan dilakukan menggunakan viskometer, formulasi gel disiapkan dan diletakkan di bawah spindel, kemudian spindel di celupkan ke wadah sediaan

nanoemulgel sampai terendam seluruhnya. Rotor dinyalakan dan diamati angka yang muncul, setelah stabil dibaca nilai pada alat viskometer tersebut. Semakin tinggi nilai viskositas, maka sediaan semakin kental, dan sebaliknya. Viskositas sediaan tergolong baik ketika kekentalannya tidak terlalu rendah dan tidak terlalu tinggi. Nilai viskositas gel yang baik pada kisaran 1000-2000 cPas, karena gel dengan viskositas ini menyebar dengan baik saat diaplikasikan. (Mardikasari, Mallarangeng *and* Zubaydah, 2017).



2.2 Kerangka Teori



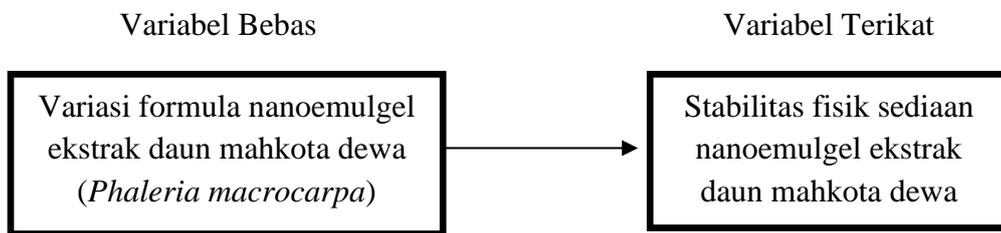
Gambar 2. 7 Kerangka Teori

Keterangan :

⋯ : Variabel yang diteliti

□ : Variabel yang tidak diteliti

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Terdapat pengaruh sediaan nanoemulgel ekstrak daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan berbagai konsentrasi terhadap stabilitas fisik.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimental laboratorium.

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan *pre-post test controlled only group design*.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi formula nanoemulgel ekstrak daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan konsentrasi 30%, 40%, dan 50%.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah stabilitas fisik sediaan nanoemulgel ekstrak mahkota dewa berupa hasil uji yang meliputi uji pH dan uji viskositas.

3.3.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah waktu evaluasi stabilitas fisik sediaan nanoemulgel selama 4 minggu dan pada suhu 40°C.

3.4 Definisi Operasional

3.4.1. Nanoemulsi gel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Nanoemulsi gel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) adalah suatu sediaan sistem nanoemulsi yang merupakan hasil dispersi dari suatu bahan herbal dengan berbagai konsentrasi (30%, 40%, 50%) menggunakan metode maserasi kemudian dibuat menjadi sediaan gel yang berfungsi sebagai *thickening agent* dengan ukuran 1-100 nm. Skala yang digunakan adalah rasio.

3.4.2. Stabilitas fisik sediaan nanoemulgel

Suatu uji yang bertujuan untuk mengetahui stabilitas sediaan sistem nanoemulsi gel dengan menggunakan uji pH dan uji viskositas. Skala yang digunakan adalah ordinal.

3.4.3. Uji Viskositas

Uji viskositas untuk mengetahui nilai kekentalan suatu zat atau besarnya sediaan yang diukur menggunakan Viskometer Rion dengan hasil berupa angka dengan satuan cPas. Skala yang digunakan adalah rasio.

3.4.4. Uji pH

Uji pH digunakan untuk mengetahui pH sediaan menggunakan alat pH meter Hanna HI18424 dengan hasil ukur pH berupa angka. Skala yang digunakan adalah interval.

3.5 Sampel Penelitian

3.5.1 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah variasi formulasi nanoemulsi gel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu :

- a. Kelompok 1 : Formulasi nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan konsentrasi 30 %
- b. Kelompok 2 : Formulasi nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan konsentrasi 40 %
- c. Kelompok 3 : Formulasi nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan konsentrasi 50%

3.5.2 Besar Sampel

Besar sampel minimum didapatkan dengan rumus Federer yaitu :

$$(t - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$(3 - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$2(r - 1) \geq 15$$

$$2r - 2 \geq 15$$

$$2r \geq 15 + 2$$

$$2r = 17$$

$$r = 17/2$$

$$= 8.5$$

$$= 9$$

$$\text{Sampel} = n = t \times r$$

$$= 3 \times 9 = 27$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel yang diperlukan

r = Replikasi (pengulangan)

t = Jumlah kelompok yang diperlukan

Berdasarkan perhitungan tersebut, jumlah sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 27, yang mana jumlah kelompok perlakuan ada 3 macam dan setiap kelompok dilakukan pengulangan sebanyak 9 kali. Untuk menghindari terjadinya kesalahan dan kerusakan sampel maka ditambahkan 10% dari perhitungan yang berjumlah 1, sehingga sampel berjumlah 10 setiap kelompok. Besar sampel digunakan sebagai acuan dilakukan pengulangan dalam penelitian.

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat dan Bahan Penelitian

Tabel 3. 1 Alat dan Bahan Penelitian

Alat Penelitian	Bahan Penelitian
1. Autoklaf	1. Ekstrak nanoemulgel daun mahkota dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>) konsentrasi 30%, 40%, dan 50%
2. Spatula	2. Aquades
3. Gelas Beker	
4. pH meter Hanna HI18424	
5. Viskometer Rion	
6. Tisu	

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 *Ethical Clearance*

Sebelum penelitian dilakukan pengajuan *ethical clearance* kepada Komite Tim Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung terlebih dahulu.

3.7.2 Sterilisasi Alat

Sterilisasi merupakan proses membunuh segala bentuk mikroorganisme pada sampel, alat-alat atau lingkungan tertentu. Sterilisasi alat dilakukan sebelum tahap penelitian menggunakan autoklaf suhu 121°C dalam kurun waktu 15 menit. Kemudian alat yang telah disterilisasi didiamkan hingga suhu kering sehingga alat penelitian dapat digunakan.

3.7.3 Uji Stabilitas Fisik

3.7.3.1 Uji pH

- 1) Elektroda dibilas dengan akuades sampai bersih
- 2) Elektroda dikeringkan dengan lap bersih atau tisu dengan tekstur lembut
- 3) Sediaan uji disiapkan dalam gelas beker (pengukuran pH pada temperature 40°C)
- 4) Elektroda alat pH meter dimasukkan dan diamati layar yang menunjukkan nilai pH larutan
- 5) Ditekan tombol *read*, kemudian dicatat nilai pH paling stabil yang terbaca oleh layar selama minimal 5 detik

- 6) Elektroda dibilas terlebih dahulu dengan akuades sebelum digunakan untuk seri uji selanjutnya
- 7) Setelah selesai kemudian di matikan dengan tombol *off*

(Mardikasari, Mallarangeng *and* Zubaydah, 2017)

3.7.3.2 Uji Viskositas

- 1) Viskositas diukur terhadap sediaan sebanyak 100 mL dengan viskometer Rion
- 2) Sediaan 100 mL disiapkan terlebih dahulu dan dipastikan spindle yang digunakan sesuai dengan sediaan (Spindle No.2)
- 3) Spindle dipasang pada rotor dan dipastikan dapat berputar kemudian dicelupkan kedalam sediaan nanoemulgel sampai terendam seluruh sediaan
- 4) Viskometer Rion dinyalakan dan pengukuran viskositas dipilih satu kecepatan spindle dan percobaan dilakukan 1 kali
- 5) Diamati layar pada viskometer yang menunjukkan nilai viskositas yang paling stabil, lalu dicatat untuk angkanya

(Ningsi, Leboe *and* Armaya, 2016; Ariani *and* Wulandari, 2020)

3.8 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada :

Tanggal : Desember – Februari 2022

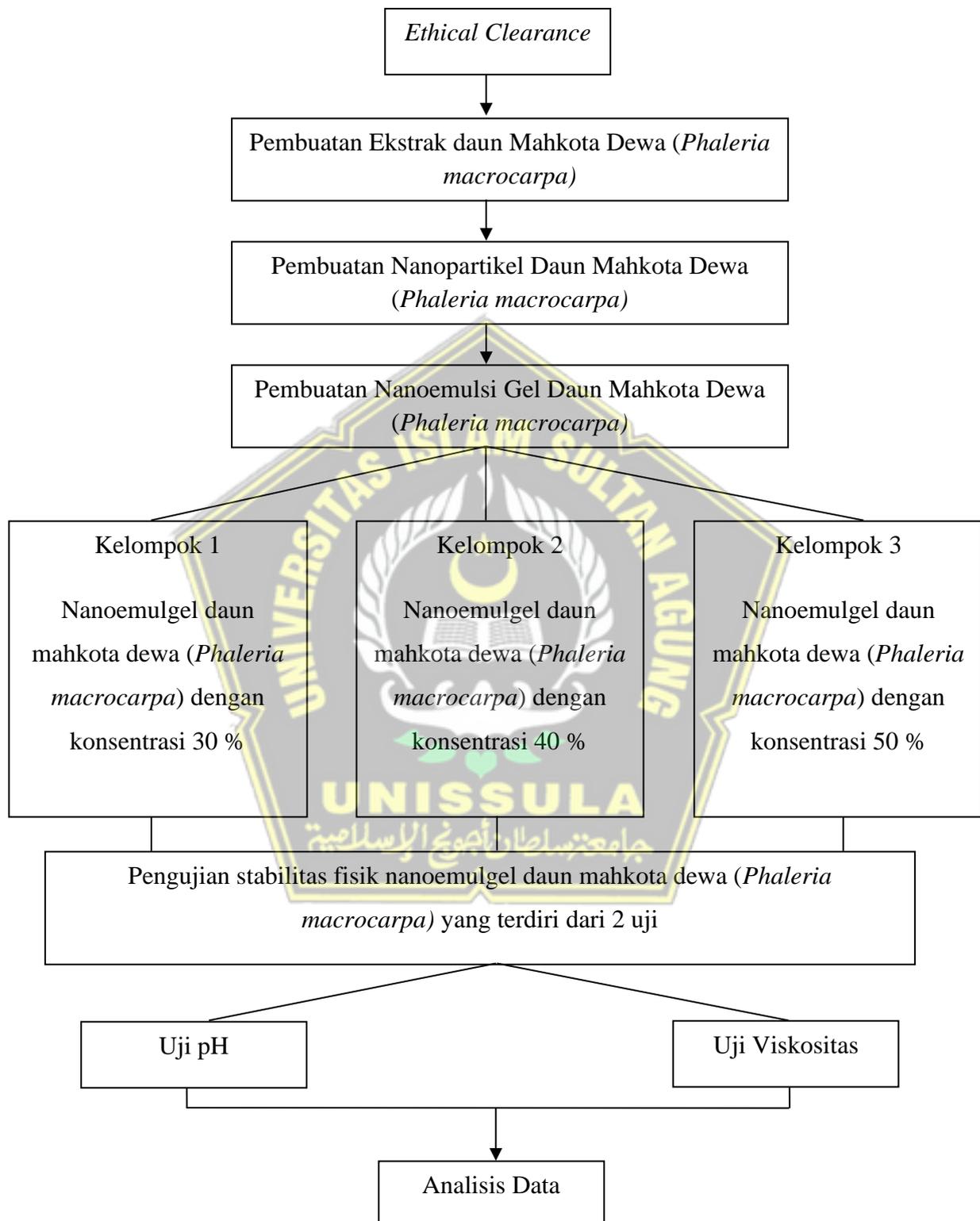
Tempat :

1. Pembuatan formulasi nanoemulsi menjadi nanoemulsi gel :
Laboratorium Bionanoteknologi Departemen Biologi
Universitas Diponegoro
2. Uji stabilitas fisik ekstrak nanoemulgel daun mahkota dewa
(*Phaleria macrocarpa*) : Laboratorium Farmasi Fisika dan
Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim

3.9 Analisis Hasil

Data yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian ini diuji normalitasnya menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan setelah hasilnya terbukti normal, data tersebut dilakukan uji dengan analisis uji statistik parametrik uji *Repeated Measure Anova* dan dilanjutkan *post hoc Bonferroni* untuk nilai signifikansi $< 0,05$. Data yang dihasilkan tidak terdistribusi normal dianalisis uji non parametrik *Friedman*. Data diolah dengan menggunakan program komputer SPSS.

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui optimasi formula sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dengan konsentrasi 30%, 40%, dan 50% yang memiliki sifat fisik dan stabilitas yang baik. Nilai stabilitas sediaan pada penelitian ini dilihat berdasarkan nilai pH dan viskositas sediaan.

Sampel penelitian adalah 30 sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok perlakuan konsentrasi 30%, 40%, dan 50% yang kemudian setiap kelompok diamati pH dan viskositasnya setiap 1 minggu dalam kurun waktu 28 hari. Masing-masing sediaan nanoemulgel disimpan pada *climatic chamber* dengan pengaturan suhu 40°C dan kelembapan 65 rh. Pengujian sampel dilakukan pada hari ke-0 sebagai *baseline*, kemudian dilanjutkan pada hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21, dan hari ke-28. Pembuatan sediaan nanoemulgel ini dilakukan dengan menambahkan nanoemulsi daun mahkota dewa ke dalam basis gel.

Basis gel yang digunakan dalam sediaan nanoemulgel adalah karbopol 940, selain itu ditambahkan Trietanolamin (TEA) sebagai zat pengemulsi. Kemudian dicampurkan antara nanoemulsi dan basis gel dengan perbandingan sesuai kelompok perlakuan.

Tabel 4. 1 Hasil Pembacaan Nilai pH Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Hasil Penelitian			
Durasi waktu	Nilai Rerata		
	Konsentrasi 30%	Konsentrasi 40%	Konsentrasi 50%
Baseline	5,02	4,77	4,65
Hari +7	5,00	4,73	4,63
Hari +14	4,97	4,71	4,63
Hari +21	4,98	4,70	4,64
Hari +28	4,97	4,70	4,60

Berdasarkan Tabel 4.1 hasil pembacaan nilai pH dari pH meter didapatkan nilai rerata kelompok nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) konsentrasi 50% pada hari +28 nilai pH nya paling rendah dengan nilai rerata 4,60 daripada kelompok yang lain. Sementara itu, kelompok konsentrasi 30% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada *baseline* memiliki nilai pH paling tinggi dengan nilai rerata 5,02. Hasil nilai pH meter kelompok konsentrasi 30%, 40%, dan 50% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang telah disimpan selama 28 hari memperoleh nilai rerata di bawah 6,8. Hal ini dapat diartikan bahwa semua kelompok konsentrasi memiliki pH yang asam.

Tabel 4. 2 Hasil Pembacaan Nilai Viskositas Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Hasil Penelitian			
Durasi waktu	Nilai Rerata		
	Konsentrasi 30%	Konsentrasi 40%	Konsentrasi 50%
Baseline	1610	1420	1290
Hari +7	1590	1390	1270
Hari +14	1600	1330	1220

Hari +21	1540	1310	1250
Hari +28	1520	1300	1170

Berdasarkan Tabel 4.2, hasil pembacaan nilai viskositas dari *Viskometer Rion* menunjukkan nilai rerata kelompok nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) konsentrasi 50% pada minggu ke-4 dengan nilai viskositas nya paling rendah yaitu 1170 cPas daripada kelompok yang lain. Sementara itu, kelompok konsentrasi 30% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada minggu ke-0 memiliki nilai viskositas paling tinggi dengan nilai rerata 1610 cPas.

Viskositas sediaan gel yang baik memiliki rentang nilai sekitar 1000 sampai 2000 cPas. Hasil nilai viskositas kelompok konsentrasi 30%, 40% dan 50% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada minggu ke-0 atau baseline sampai hari +28 memiliki nilai viskositas pada rentang nilai yang normal. Hal ini dapat diartikan bahwa viskositas sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) tersebut dikatakan baik sehingga dapat menyebar dengan baik ketika diaplikasikan ke mukosa.

Tabel 4. 3 Hasil Uji Normalitas

		Nilai Sig. Saphiro-Wilk				
Jenis Uji	Kelompok	baseline	hari +7	hari +14	hari +21	hari +28
Uji pH	30%	0,013*	0,004*	0,031*	0,028*	0,056
	40%	0,353	0,851	0,591	0,820	0,935
	50%	0,389	0,961	0,644	0,994	0,294
Uji Viskositas	30%	0,051	0,127	0,035*	0,094	0,017*
	40%	0,479	0,407	0,238	0,359	0,691
	50%	0,152	0,051	0,389	0,083	0,854

*p < 0,05 data tidak terdistribusi normal

Berdasarkan data hasil penelitian yang diperoleh, kemudian di uji normalitas. Uji normalitas menggunakan metode *Saphiro-Wilk*. Pada Tabel 4.3 uji normalitas pH dan viskositas konsentrasi 30% menunjukkan bahwa hasil dari uji normalitas metode *Saphiro-Wilk* untuk konsentrasi 30% ada yang memperoleh nilai $p < 0,05$ yang berarti data tidak terdistribusi normal dan dilanjutkan dengan uji *Friedman*. Sementara itu, untuk uji pH dan viskositas konsentrasi 40% dan 50%, semua data mempunyai nilai $p > 0,05$ yang berarti data terdistribusi normal dan dapat dilanjutkan dengan uji *Repeated Measure Anova*.

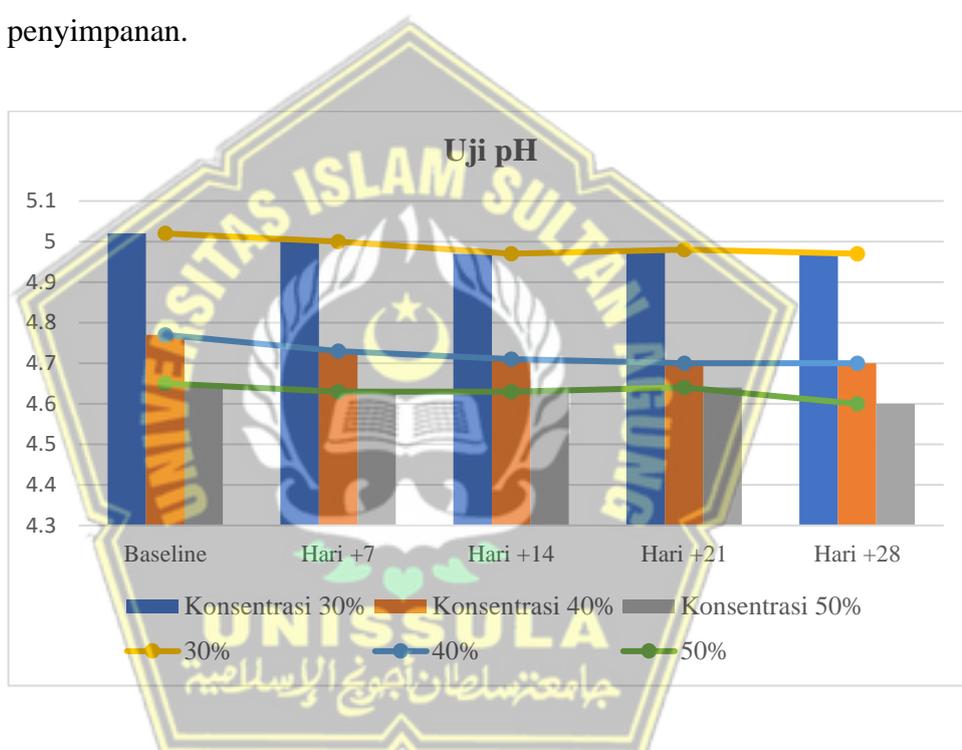
Berdasarkan hasil data dari Tabel 4.3 dapat disimpulkan bahwa hasil uji pH konsentrasi 30% data tidak terdistribusi normal, sehingga dilakukan uji non parametrik berpasangan lebih dari 2 kelompok yaitu *Friedman*. Hasil uji *Friedman* didapatkan nilai $p = 0,274$ sehingga nilai $p > 0,05$. Sementara itu, dilakukan uji parametrik terhadap pH konsentrasi 40% dan 50% yaitu uji *Repeated Measure Anova* dan didapatkan hasil untuk uji pH konsentrasi 40% nilai $p = 0,055$ sehingga nilai $p > 0,05$, serta konsentrasi 50% memiliki nilai $p = 0,030$ sehingga nilai $p < 0,05$ dan dilanjutkan uji *post hoc bonferroni*.

Tabel 4. 4 Nilai *p post hoc test Bonferroni* uji pH konsentrasi 50%

Durasi waktu	Baseline	Hari +7	Hari +14	Hari +21	Hari +28
Baseline	-	0,861	1,000	1,000	0,033*
Hari +7	0,861*	-	1,000	1,000	0,475
Hari +14	1,000	1,000*	-	1,000	0,018
Hari +21	1,000	1,000	1,000*	-	0,082
Hari +28	0,033	0,475	0,018	0,082*	-

*Nilai Sig. yang dibaca ($p > 0,05$)

Berdasarkan Tabel 4.4 nilai *p post hoc Bonferroni* didapatkan data pH konsentrasi 50% mempunyai nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan nilai pH yang signifikan selama 28 hari penyimpanan pada kelompok nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) konsentrasi 50%. Sedangkan untuk kelompok konsentrasi 30% dan 40% tidak terdapat perbedaan nilai pH yang signifikan selama 28 hari penyimpanan.



Gambar 4.1 Grafik hasil uji pH Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Berdasarkan Gambar 4.1 dapat disimpulkan bahwa nilai pH paling stabil setelah dilakukannya penyimpanan selama 28 hari pada *climatic chamber* dengan suhu 40°C dan kelembapan 65 rh adalah konsentrasi 30%. Hal ini sesuai dengan grafik perbandingan nilai pH antara ketiga kelompok konsentrasi, yaitu konsentrasi 30% memiliki grafik yang cukup horizontal dengan perbedaan angka yang tidak terlalu signifikan.

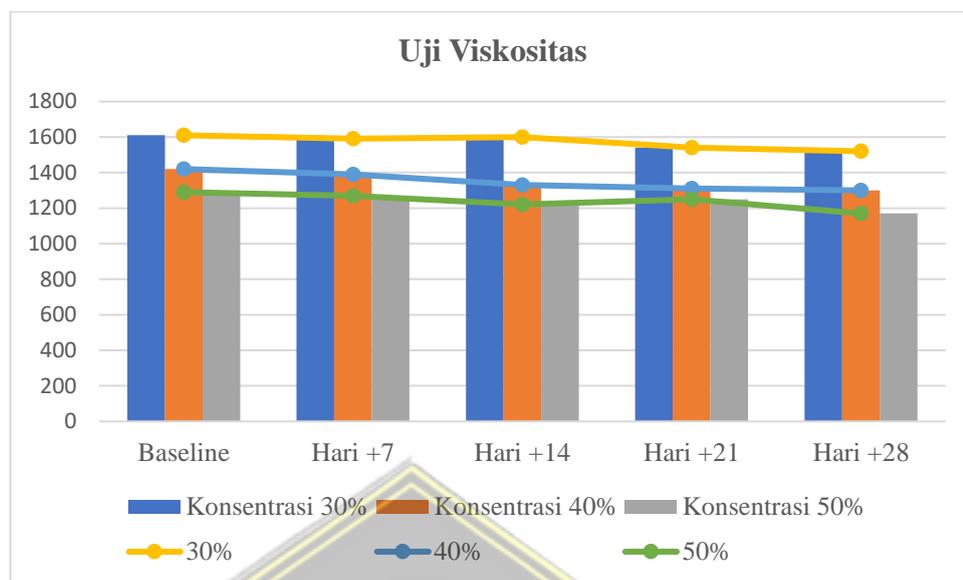
Berdasarkan hasil data dari Tabel 4.3 dapat disimpulkan bahwa hasil uji viskositas konsentrasi 30% menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal, sehingga dilakukan uji non parametrik berpasangan lebih dari 2 kelompok yaitu *Friedman*. Hasil uji *Friedman* didapatkan nilai $p = 0,062$ sehingga nilai $p > 0,05$. Sementara itu, viskositas konsentrasi 40% dan 50% dilakukan uji parametrik yaitu uji *Repeated Measure Anova* dan didapatkan hasil untuk uji viskositas konsentrasi 40% nilai $p = 0,078$ sehingga nilai $p > 0,05$, serta konsentrasi 50% mempunyai nilai $p = 0,043$ ($p < 0,05$). Oleh karena itu, untuk kelompok konsentrasi 50% dilanjutkan uji *post hoc Bonferroni*.

Tabel 4. 5 Nilai *p post hoc test Bonferroni* uji viskositas konsentrasi 50%

Durasi waktu	Baseline	Hari +7	Hari +14	Hari +21	Hari +28
Baseline	-	1,000	0,445	1,000	0,030*
Hari +7	1,000*	-	1,000	1,000	0,038
Hari +14	0,445	1,000*	-	1,000	1,000
Hari +21	1,000	1,000	1,000*	-	0,224
Hari +28	0,030	0,038	1,000	0,224*	-

*Nilai Sig. yang dibaca ($p > 0,05$)

Berdasarkan Tabel 4.5 nilai *p post hoc Bonferroni* didapatkan data viskositas konsentrasi 50% memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan nilai pH yang signifikan selama 28 hari penyimpanan pada kelompok nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) konsentrasi 50%. Sedangkan untuk konsentrasi 30% dan 40% tidak terdapat perbedaan nilai viskositas yang signifikan selama 28 hari penyimpanan.



Gambar 4. 2 Grafik Hasil Uji Viskositas Nanoemulgel Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Berdasarkan Gambar 4.2 dapat disimpulkan bahwa konsentrasi 30% yang memiliki $p > 0,05$ stabilitas viskositasnya paling stabil setelah dilakukannya penyimpanan selama 28 hari pada *climatic chamber* dengan suhu 40°C dan kelembapan 65 rh. Hal ini sesuai dengan grafik perbandingan nilai viskositas antara ketiga kelompok konsentrasi, yaitu konsentrasi 30% memiliki grafik yang cukup horizontal dengan perbedaan angka yang tidak terlalu signifikan.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui pengaruh formulasi berbagai konsentrasi dari sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa terhadap stabilitas fisik serta mengetahui sediaan yang memiliki tingkat kestabilan paling baik dengan menguji pH dan viskositas dari sediaan. Penelitian ini didapatkan hasil pengukuran pH meter dan

viskometer yang menggambarkan nilai pH dan viskositas dari sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) konsentrasi 30%, konsentrasi 40%, dan konsentrasi 50%.

Pengamatan dilakukan pada hari ke-0 sebagai *baseline*, kemudian sediaan dimasukkan ke dalam *climatic chamber* dan dilakukan pengujian setiap 1 minggu sekali, dari hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21, dan hari ke-28. Nilai rerata uji pH dan viskositas dari hari ke-0 sebagai *baseline* sampai dengan hari ke-28 menunjukkan tingkat kestabilan sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*).

Stabilitas sendiri diartikan sebagai kemampuan bahan aktif atau sediaan untuk bertahan pada spesifikasi yang ditentukan selama dilakukannya penyimpanan (Primadiamanti, Nofita *and* Muslim, 2017). Nilai stabilitas pada penelitian ini dilihat berdasarkan nilai pH dan nilai viskositas sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa.

Pengujian pH pada sediaan nanoemulgel untuk mengetahui derajat keasamaan sediaan agar sediaan nanoemulgel aman pada saat digunakan di kulit ataupun mukosa. Formulasi topikal yang diaplikasikan pada mukosa ataupun kulit harus sesuai dengan tingkat keasamaan pada organ yang akan berkontak dengan formulasi tersebut. Seharusnya tidak terlalu asam karena akan mengiritasi dan tidak terlalu basa karena akan membuat kering baik untuk sediaan topikal maupun transdermal. (Budi *and* Rahmawati, 2019)

pH formulasi juga harus dipertimbangkan karena berkaitan dengan khasiat dan stabilitas bahan aktif dalam formulasi. pH sediaan sangat tergantung pada komposisi bahan, baik bahan aktif maupun bahan aditif yang digunakan. Peningkatan atau penurunan pH penyimpanan dapat mengindikasikan adanya reaksi atau kerusakan pada komponen sediaan, yang dapat mempengaruhi efek setelah penggunaan (Dewi, Zakkia and Khoiruddin, 2018)

Pada hasil uji *Friedman* dan *Repeated Measure Anova* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai pH yang signifikan selama 28 hari penyimpanan ($p > 0,05$) pada konsentrasi 30% dan 40%. Sementara itu, Tabel 4.4 menunjukkan terdapat perbedaan nilai pH yang signifikan pada kelompok konsentrasi 50%. Sebagai tambahan, dapat diamati berdasarkan Gambar 4.1 kelompok konsentrasi 30% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) memiliki perbedaan nilai pH yang sedikit, maka secara deskriptif konsentrasi 30% memiliki nilai pH yang relatif stabil dibandingkan dengan konsentrasi yang lain.

Pengujian pH pada ketiga kelompok konsentrasi menunjukkan bahwa ketiga kelompok tersebut rata-rata memiliki nilai pH yang sama, yaitu kisaran 4. Oleh karena itu, ketiga kelompok tersebut termasuk ke dalam kategori pH yang asam untuk diaplikasikan pada mukosa. Rata-rata tiga kelompok konsentrasi mengalami penurunan setelah dilakukannya penyimpanan selama 28 hari pada suhu 40°C. Pada penelitian ini semakin besar konsentrasi ekstrak daun mahkota dewa, maka pH semakin kecil.

Hal ini sesuai penelitian yang dilakukan oleh Indriarini, dkk (2021) yang menjelaskan bahwa semakin tinggi konsentrasi bahan aktif yang digunakan, semakin rendah nilai pH yang dihasilkan.

Perubahan nilai pH formulasi nanoemulgel selama dilakukannya penyimpanan menunjukkan bahwa formulasi tersebut kurang stabil dan dapat merusak produk selama disimpan. Perubahan pH dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain suhu penyimpanan, yang bisa membuat konsentrasi menjadi asam atau basa. Suhu yang tinggi seperti 40°C dapat mengkatalisis ion H⁺ sehingga ion H⁺ lebih banyak dan menurunkan pH formulasi. Faktor lainnya adalah cahaya dari luar, yang merupakan katalisator reaksi oksidasi dengan mentransfer energi dari gelombang cahaya ke molekul-molekul zat aktif, yang membuat molekul reaktif. Oleh karena itu mengemas formulasi dalam botol gelap dapat mencegah sinar matahari langsung (Dewi, Zakkia and Khoiruddin, 2018)

Kandungan bahan aktif dari masing-masing bahan juga dapat mempengaruhi pH pada minyak sediaan. Ekstrak daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) diketahui mengandung tanin dan flavonoid yang merupakan senyawa fenolik sehingga menurunkan pH dalam formulasi (Dewi, Zakkia and Khoiruddin, 2018)

Penguraian gugus fenol dari senyawa polifenol yang terkandung di ekstrak daun mahkota dewa yang teruarai dalam air meningkatkan jumlah H⁺ dan menyebabkan penurunan pH. Penurunan nilai pH selama penyimpanan juga dapat disebabkan oleh terbentuknya asam lemah akibat

aktivitas mikroba. Mikroorganisme ini dapat berasal dari bahan baku dan dapat terjadi selama pengemasan sediaan pada wadah atau selama proses sediaan nanoemulgel terbentuk, ketika sterilisasi tidak mampu membunuh mikroorganisme secara menyeluruh (Ulandari and Sugihartini, 2020).

Kurangnya penambahan pengawet (metil paraben) dalam sediaan, yang memungkinkan bakteri tumbuh pada sediaan nanoemulgel kemudian menciptakan suasana asam, yang akan menyebabkan pH sediaan menurun. Selain itu adanya hidrolisis kation dari TEA sebagai basa lemah juga menghasilkan ion H^+ yang dapat mengasamkan pH sediaan (Pertwi, Desnita and Luliana, 2020).

Viskositas adalah tahanan terhadap aliran zat cair, semakin tinggi tahanan maka semakin tinggi nilai viskositasnya. Nilai viskositas gel yang baik berkisar antara 1000 hingga 2000 cPas. Semakin sedikit perubahan nilai uji pH dan viskositas antara waktu penelitian yang satu dengan yang lain menunjukkan tingkat kestabilan yang semakin tinggi. Sementara itu, semakin banyak perubahan nilai uji pH dan viskositas tiap minggunya menunjukkan tidak stabilnya sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*). Ketidakstabilan sediaan dapat dilihat dari nilai signifikansi $> 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan yang signifikan pada hasil parameter yang diteliti seminggu sekali (Nurahmanto *et al.*, 2017)

Berdasarkan hasil uji *Friedman* dan *Repeated Measure Anova* konsentrasi 30% dan 40% tidak ada perbedaan nilai viskositas yang signifikan, sedangkan Tabel 4.5 menunjukkan terdapat perbedaan nilai

viskositas yang signifikan pada konsentrasi 50%. Oleh karena itu, dapat disimpulkan dari Gambar 4.2 bahwa nilai viskositas konsentrasi 30% relatif stabil setelah dilakukannya penyimpanan selama 28 hari dibandingkan dengan konsentrasi yang lain.

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata nilai viskositas menurun selama masa penyimpanan 28 hari. Viskositas menurun dimungkinkan karena penurunan konsistensi basis gel pada suhu 40°C. Viskositas juga berbanding terbalik dengan suhu. Jika suhu dinaikkan maka viskositas akan berkurang, begitu pula sebaliknya. Ketika suhu dinaikkan, gaya antar atom berkurang sehingga jarak antara atom lebih besar dan mengakibatkan penurunan viskositas. Selain itu kemasan penyimpanan kedap udara yang buruk memungkinkan gel menyerap air dari lingkungan dan meningkatkan jumlah air dalam formulasi. Selain itu bisa karena *syneresis* yaitu pelepasan cairan yang terperangkap dalam gel dan menyebabkan cairan bergerak ke permukaan sehingga mengurangi viskositas formulasi (Astuti, Husni and Hartono, 2017; Ermawati, Yugatama and Wulandari, 2020; Irianto, Purwanto and Mardani, 2020)

Pada penelitian ini menunjukkan konsentrasi 30% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) rata-rata mempunyai nilai viskositas paling tinggi dibandingkan dengan kelompok konsentrasi yang lain. Hal ini dikarenakan konsentrasi 30% memiliki perbandingan basis gel karbopol yang paling besar daripada kelompok yang lain.

Karbopol sendiri adalah basis gel yang mempunyai sifat asam yang dapat membuat konsistensi kental dan bersih tanpa ada gelembung udara, serta menghasilkan gel transparan pada pH netral. Oleh karena itu, pada pembuatan gel menggunakan karbopol perlu dilakukan proses netralisasi untuk mencapai efektivitas karbopol dalam meningkatkan viskositas. Hal ini bisa dicapai dengan menambahkan natrium hidroksida basa (Irianto, Purwanto *and* Mardan, 2020)

Berdasarkan ketiga formula, terlihat bahwa adanya perbedaan konsentrasi basis gel memberikan pengaruh terhadap viskositas dari sediaan. Semakin tinggi konsentrasi basis gel, semakin tinggi pula viskositas sediaan. Konsentrasi basis gel yang tinggi memperkuat matriks komponen gel, sehingga terjadi peningkatan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh (Irianto, Purwanto *and* Mardan, 2020) yang menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi karbopol maka semakin tinggi nilai viskositas gel. Pada penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak dari tanaman, semakin rendah viskositas gel yang dihasilkan. Penurunan viskositas terjadi seiring dengan penambahan ekstrak karena memiliki sifat cair sehingga semakin tinggi ekstrak tanaman yang ditambahkan maka viskositasnya semakin rendah (Indriarini *et al.*, 2021)

Selain itu viskositas formulasi dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor yang terlibat dalam pencampuran atau persiapan formulasi. Adanya pengadukan yang kencang saat pencampuran meningkatkan

kecenderungan partikel droplet untuk bergerak bebas, bertabrakan satu sama lain dan kecenderungan menyatu tambah besar. Pengikatan partikel droplet memperlemah kontak antar partikel droplet. Dengan demikian, konsistensi dapat menurun sehingga menyebabkan penurunan viskositas selama penyimpanan (Oktaviasari and Zulkarnain, 2017; Suryani, Putri and Agustyiani, 2017)

pH sediaan juga mempengaruhi nilai viskositas sediaan, semakin tinggi nilai pH, semakin kental konsistensi gel dan menyebabkan semakin tinggi nilai viskositasnya. Hal ini dikarenakan nilai pH mempengaruhi proses pembentukan massa gel dari basis gel yang digunakan (Hajrah *et al.*, 2017)

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam pelaksanaannya seperti, penggunaan wadah sediaan yang transparan sehingga cahaya bisa menembus sediaan nanoemulgel dan bisa menyebabkan penurunan pH. Cara mengatasinya dengan menyimpan sediaan nanoemulgel ditempat yang minim terkena cahaya matahari.

Waktu penelitian yang lebih lama dikarenakan antri dalam penggunaan alat *climatic chamber*. Selain itu jumlah sampel yang terlalu banyak, sehingga memakan waktu untuk menguji pH dan viskositas satu persatu, di sisi lain pembacaan alat pH meter dan viskometer harus ditunggu terlebih dahulu sampai pada angka yang stabil.

Keterbatasan yang lain yaitu ketika pengambilan dan penutupan kembali wadah sediaan nanoemulgel. Pengambilan sediaan dari alat

penyimpanan yaitu *climatic chamber* ini dilakukan setiap 1 minggu sekali dan dilakukan penutupan kembali wadah sediaan setelah dilakukan pengujian, sehingga dapat mempengaruhi hasil nilai pH dan viskositas sediaan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

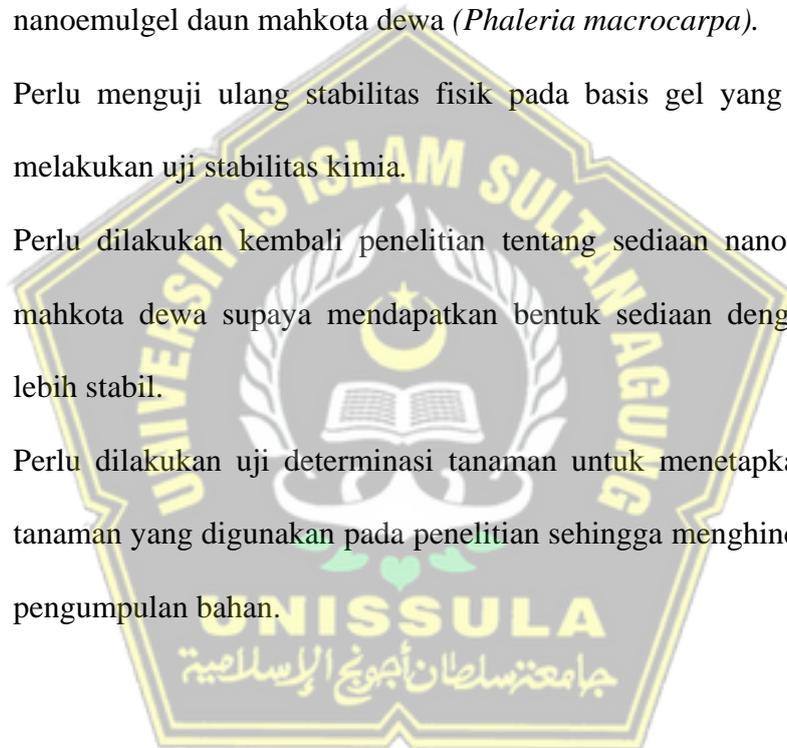
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat pengaruh formulasi berbagai konsentrasi sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa dapat dibuktikan melalui konsentrasi basis gel yaitu karbopol pada viskositas sediaan, semakin tinggi konsentrasi basis gel maka semakin meningkat nilai viskositas sediaan
2. Tidak terdapat perbedaan nilai pH dan viskositas yang signifikan pada kelompok konsentrasi 30% dan 40% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) selama 28 hari penyimpanan.
3. Terdapat perbedaan nilai pH dan viskositas yang signifikan antara hari ke 28 dengan *baseline* pada kelompok konsentrasi 50% nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*).
4. Berdasarkan hasil kombinasi data setiap kelompok konsentrasi, dengan memperhatikan hasil parameter pH dan viskositas, maka konsentrasi 30% adalah konsentrasi yang paling stabil dalam penelitian ini.

5.2 Saran

Saran penulis berdasarkan penelitian yang telah dilakukan yaitu:

1. Perlu dipertimbangkan dalam pemilihan botol pengemasan sediaan yang dapat mencegah cahaya masuk secara langsung supaya tidak mempengaruhi kestabilan sediaan nanoemulgel.
2. Perlu dilakukan pengujian jenis stabilitas fisik yang lain terhadap sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*).
3. Perlu menguji ulang stabilitas fisik pada basis gel yang berbeda atau melakukan uji stabilitas kimia.
4. Perlu dilakukan kembali penelitian tentang sediaan nanoemulgel daun mahkota dewa supaya mendapatkan bentuk sediaan dengan sifat yang lebih stabil.
5. Perlu dilakukan uji determinasi tanaman untuk menetapkan keakuratan tanaman yang digunakan pada penelitian sehingga menghindari kesalahan pengumpulan bahan.



DAFTAR PUSTAKA

- Afnizar, M., Mahdi, N. and Zuraidah. 2016. Uji Aktivitas Anti Bakteri Ekstrak Daun Mahkota Dewa *Phaleria macrocarpa* Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Prosiding Seminar Nasional Biotik 2016*, pp. 293–300.
- Aithal, G. C. *et al.* 2018. Localized in situ nanoemulgel drug delivery system of quercetin for periodontitis: Development and computational simulations. *Molecules*, 23(6), p. 1363. doi: 10.3390/molecules23061363.
- Andriani, I. and Chairunnisa, F. A. 2019. Treatment of Chronic Periodontitis with Curettage. *J.Dent.*, 8(1), pp. 25–30.
- Ariani, W. L. and Wulandari. 2020. Stabilitas Fisik Nanogel Minyak Zaitun(*Olea Europaeae* L). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*.
- Astriyani, W., Surjowardojo, P. and Susilorini, T. 2017. Daya Hambat Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* L.) Dengan Pelarut Ethanol dan Aquades Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Penyebab Mastitis Pada Sapi Perah. *Trop. J. Anim. Sci.*, 18(2), pp. 8–13. doi: 10.21776/ub.jtapro.2017.018.02.2.
- Astuti, D. P., Husni, P. and Hartono, K. 2017. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tangan Minyak Atsiri Bunga Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Farmaka*. 15(1), pp. 176–184.
- Bathla, S. 2017. *Textbook of Periodontics*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- Budi, S. and Rahmawati, M. 2019. Pengembangan Formula Gel Ekstrak Pegagan(*Centella asiatica*(L.)Urb) sebagai Antijerawat. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 6(1), pp. 51–55.
- Caton, J. G. *et al.* 2018. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999classification. *J.Periodontol*, 89(S1), pp. S1–S8. doi: 10.1002/JPER.18-0157.
- Chellapa, P. *et al.* 2015. Nanoemulsion and Nanoemulgel as a Topical Formulation. *IOSR J. Pharm.*, 5(10), pp. 43–47. Available at:

www.iosrphr.org.

- Damayanti, H., Wikarsa, S. and Garnadi, J. 2019. Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana L.*). *Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(3), pp. 166–178.
- Deep, K. T., Shalini, K. and Amit, B. 2017. Supportive Periodontal Therapy:Need of The Hour. *J Dent Sci*, 04(06), pp. 1–7.
- Dewi, D. R. N., Zakkia, L. U. and Khoiruddin, W. 2018. Pengaruh pH Terhadap Lamanya Penyimpanan Sediaan Ekstrak Daun Seligi dan Eugenol Dari Minyak Daun Cengkeh Sebagai Obat Antinyeri. in *Prosiding SNST ke-9*, pp. 97–100.
- Elmitra. 2017. *Dasar-dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solid*.
- Ermawati, D. E., Yugatama, A. and Wulandari, W. 2020. Uji Sifat Fisik, Sun Protecting Factor, dan In Vivo ZnO Terdispersi dalam Sediaan Nanoemulgel. *JPSRC*, 01, pp. 49–60.
- Fatmawati, S. 2019. *Bioaktivitas dan Konstituen Kimia Tanaman Obat Indonesia*. Yogyakarta: Deepublish.
- Fiana, N. and Oktaria, D. 2016. Pengaruh Kandungan Saponin dalam Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority*, 5(4), pp. 128–132. Hao, Y. et al. 2018. Influence of Dental Prosthesis and Restorative Materials Interface on Oral Biofilms. *Int. J. Mol. Sci.* doi: 10.3390/ijms19103157.
- Hajrah et al. 2017. Optimasi Formula Nanoemulgel Ekstrak Daun Pidada Merah (*Sonneratia Caseolaris L*) Dengan Variasi Gelling Agent. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1(7), pp. 333–337. doi: 10.25026/jsk.v1i7.52.
- Hestiyani, R. A. . and Handini, T. . 2019. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Mahkota Dewa Terhadap Bakteri Methicilin Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). in *Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers*, pp. 184–190.
- Hao, Y. et al. (2018) ‘Influence of Dental Prosthesis and Restorative Materials Interface on Oral Biofilms’, *Int. J. Mol. Sci.* doi: 10.3390/ijms19103157.

- Imanto, T., Prasetiawan, R. and Wikantyasning, E. R. 2019. Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulgel Serbuk Lidah Buaya (*Aloe Vera L.*). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), pp. 28–37. doi: 10.23917/pharmacon.v16i1.8114.
- Indriarini, L. *et al.* 2021. Aktivitas Perlindungan UV Dan Antioksidan Ekstrak Kulit Jeruk (*Citrus sinensis (L.) Osbeck*) Dalam Nanogel Tabir Surya. *Farmagazine*, VIII(2), pp. 20–25.
- Indriyanti, Sujatno and Soekandar. 2016. Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa (Scheff) Boerl*) per Oral terhadap Kontraktilitas Uterus Mencit Model Gravida. *GMHC*, 4(1), pp. 60–65.
- Irianto, I. D. K., Purwanto and Mardani, M. T. 2020. Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi. *MF*, 16(202–210).
- Jamal, M. *et al.* 2015. Bacterial Biofilm: Its Composition, Formation and Role in Human Infections. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 4(3), pp. 1–14.
- Jivani, M. N., Patel, C. P. and Prajapati, B. G. 2018. “Nanoemulgel” Innovative Approach For Topical Gel Based Formulation. *Research and Reviews on Healthcare: Open Access Journal*, 1(2), pp. 18–23. doi: 10.32474/rrhoaj.2018.01.000107.
- Kartasubrata, J. 2019. *Sukses Budi Daya Tanaman Obat*. IPB Press.
- Karyadi, E. and Syaifyi, A. 2019. Ekspresi Kadar Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) Cairan Sulkus Gingiva Pada Penderita Gingivitis (Kajian Pengguna Kontrasepsi Pil, Suntik dan Implan). *Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi*, 2(1).
- Kegade, P. *et al.* 2020. Emulgel: In Treatment of Periodontitis’, *World j. adv. healthc*, 4(5), pp. 71–77.
- Kim, G. Y. and Lee, C. H. 2015. Antimicrobial susceptibility and pathogenic genes of *Staphylococcus aureus* isolated from the oral cavity of patients with periodontitis. *J Periodontal Implant Sci*, 45(6), pp. 223–228. doi:10.5051/jpis.2015.45.6.223.
- Lang, N. P. and Lindhe, J. 2015. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. sixth edit. India: Wiley Blackwell.

- Mardikasari, S. A., Mallarangeng, A. N. T. A. and Zubaydah, W. O. S. 2017. Formulasi dan Uji Stabilitas Lotion dari Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 3(2), pp. 28–32.
- Nazir, M. A. 2017. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention', *nt. J. Health Sci.*, 1(2), pp. 72–80. doi: 10.1109/ISIP.2008.139.
- Newman *et al.* 2019. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology Thirteenth Edition*. Thirteenth. China: Elsevier.
- Ningsi, S., Leboe, D. W. and Armaya, S. 2016. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Dan Binahong (*Andredera cordifolia*). *JF FIK UINAM Vol.4*, 4(1), pp. 21–27.
- Norvayatiin, S., Handayani, R. and Rizqi, C. 2018. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Umbi Hati Tanah (*Angiotepris* Sp.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Surya Medika*, 3(2).
- Nurahmanto, D. *et al.* 2017. Formulasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : Studi Gelling Agent dan Senyawa Peningkat Penetrasi. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(1), pp. 96–105.
- Oktaviasari, L. and Zulkarnain, A. K. 2017. Formulasi Dan Stabilitas Fisik Sediaan Lotion O/W Pati Kentang (*Solanum tuberosum* L.) Serta Aktivitasnya Sebagai Tabir Surya. *Majalah Farmaseutik*.13(1), pp. 9–27.
- Pertiwi, D., Desnita, R. and Luliana, S. 2020. Pengaruh pH Terhadap Stabilitas Alpha Arbutin dalam Gel Niosom. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), pp. 91–100.
- Primadiamanti. Nofita. and Muslim. 2017. Uji Stabilitas Asetosal Bentuk Sediaan Tablet dan Tablet Salut Enterik. *Jurnal Analisis Farmasi*. 2(3), pp. 206-213
- Quamilla, N. 2016. Stres dan Kejadian Periodontitis. *J. Syiah Kuala Dent. Soc.*, 1(2), pp. 161–168.
- Radita, D. C. and Widyardman, A. S. 2019. Mahkota Dewa (God's Crown) Fruit Extract Inhibits The Formation of Periodontal Pathogen Biofilms in vitro. *J. Dent. Indones.*, 2(2), pp. 57–62.

- Rahmawati, D. A. and Setiawan, I. 2019. The Formulation and Physical Stability Test of Gel Fruit Strawberry Extract (*Fragaria x ananassa* Duch.). *J Herb Med*, 2(1), pp. 38–46.
- Sari, A. and Herdiana, Y. 2018. Review: Formulasi Nanoemulsi Terhadap Peningkatan Kualitas Obat. *Farmaka*, 16(1), pp. 247–254.
- Sayuti, N. A. 2015. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *JKI*, 5(2), pp. 74–82.
- Septiani, Dewi, E. N. and Wijayanti, I. 2017. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Lamun (*Cymodocea Rotundata*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Dan *Escherichia Coli* (Antibacterial Activities Of Seagrass Extracts (*Cymodocea Rotundata*) Against *Staphylococcus Aureus* And *Escherichia Coli*), *Saintek Perikanan : Indonesian Journal of Fisheries Science and Technology*, 13(1), p. 1. doi: 10.14710/ijfst.13.1.1-6.
- Srivastava, M., Kohli, K. and Ali, M. 2016. Formulation development of novel in situ nanoemulgel (NEG) of ketoprofen for the treatment of periodontitiis. *Drug Deliv*, 23(1), pp. 154–166.
- Suryani, Putri, A. E. P. and Agustiyani, P. 2017. Formulasi Dan Uji Stabilitas Sediaan Gel Ekstrak Terpurifikasi Daun Paliasa (*Kleinhovia Hospita* L.) Yang Berefek Antioksidan. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 6(3). pp. 157–169.
- Ulandari, A. . and Sugihartini, N. 2020. Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Lotion dengan Variasi Konsentrasi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Tabir Surya. *Jurnal Farmasi Udayana*. 9(1). pp. 45–51.
- Wijaksana, I. K. E. 2020. *Periodontal Sehat, Gingivitis & Periodontitis*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Wijayanto, R., Herawati, D. and Sudiby. 2014. Perbedaan Efektivitas Topikal Gel Asam Hialuronat dan Gel Metronidazol Terhadap Penyembuhan Jaringan Periodontal Setelah Kuretase Pada Periodontitis Kronis. *Ked Gigi*, 5(3), pp. 307–325.
- Wulansari, A., Jufri, M. and Budianti, A. 2017. Studies on the formulation, physical stability, and in vitro antibacterial activity of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) nanoemulsion gel. *Int. J. Appl. Pharm.*, 9. doi:

10.22159/ijap.2017.v9s1.73_80.

Yani, T. N., Anwar, E. and Saputri, F. C. 2016. Formulasi Emulgel yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*(Ten.) Steenis) dan Uji Aktivitasnya terhadap *Propionibacterium acnes* secara In Vitro. *JKI*, 6(2), pp. 89–97.

Yu, O. Y. *et al.* 2017. Dental Biofilm and Laboratory Microbial Culture Models for Cariology Research. *J.Dent.*, 5(21), pp.

