

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI TERHADAP UJI STABILITAS
FISIK FORMULASI SEDIAAN NANO EMULGEL EKSTRAK DAUN
SIRIH MERAH (*Piper Crocatum*)**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi



Diajukan oleh:

Yufa Sekar Arum Yunanto

31101800097

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



Karya Tulis Ilmiah
PENGARUH VARIASI KONSENTRASI TERHADAP UJI STABILITAS FISIK
FORMULASI SEDIAAN NANOEMULGEL EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (*Piper*
***crocatum*)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Yufa Sekar Arum yunanto

31101800097

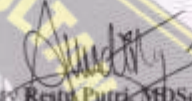
Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada Tanggal 14 Juli 2022


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

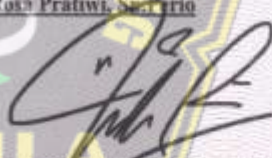
Ketua Tim Penguji


drg. Aditya Restu Putri, MDS, Sp. Perio

Anggota Tim Penguji I


drg. Rosa Pratiwi, Sp. Perio

Anggota Tim Penguji II


drg. Niluh Riana Woro Probosari, M. Kes


Semarang, 22 AUG 2022

Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Islam Sultan Agung

Jeparan,




Dr. drg. Yafun Siti Rochmah, Sp. BM

NIK. 210100058

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Yufa Sekar Arum Yunanto

NIM : 31101800097

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah saya yang berjudul :

“Pengaruh Variasi Konsentrasi Terhadap Uji Stabilitas Fisik Formulasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)”

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 plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 7 September 2022



(Yufa Sekar Arum Yunanto)

PERNYATAAN PERSETUJUAN UNGGAH KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yufa Sekar Arum Yunanto

NIM : 31101800097

Program Studi : Kedokteran Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

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

"PENGARUH VARIASI KONSENTRASI TERHADAP UJI STABILITAS FISIK FORMULASI SEDIAAN NANOEMULGEL EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (*PIPER CROCATUM*)"

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

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

Semarang, 07 September 2022

Yang menyatakan,



(Yufa Sekar Arum Yunanto)

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT. Yang telah melimpahkan nikmat, rezeki, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Pengaruh Variasi Konsentrasi Terhadap Uji Stabilitas Fisik Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)”. Karya Tulis Ilmiah ini disusun oleh penulis sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini dengan penuh ketulusan dan kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan dan mengucapkan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. drg. Rosa Pratiwi, Sp.Perio dan drg. Niluh Ringga Woroprobosari, M.Kes selaku Dosen Pembimbing I & II yang telah memberikan waktu, tenaga, saran, perhatian, do'a, motivasi, dan juga membimbing Penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
3. drg. Adisty Restu Poetri, MDSc, Sp.Perio selaku Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji, mengarahkan, serta memberi saran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
4. Seluruh Staff Tata Usaha dan Karyawan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang, terimakasih atas bantuan yang telah diberikan

5. Kedua orangtua penulis Tri Yunanto & Noer Farida yang selalu memberikan semangat, do'a, cinta kasih, dukungan moril dan materiil, serta perhatian dalam membantu penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini
6. Kepada diri Penulis karena telah mampu meredakan ego, berani berproses sampai ke titik ini, dan selalu bangkit untuk diri sendiri
7. Saudara dan keluarga tersayang, Rahma dan Iyok yang telah banyak memberikan dorongan dan bantuan kepada penulis untuk menyelesaikan studi ini
8. Teman-teman tersayang Sani, Ifo, Shania, dan Elsa yang sudah membantu dalam pembuatan skripsi ini, dan mas mba yang tidak bisa Penulis sebutkan satu persatu, terimakasih atas pengalaman, pembelajaran, do'a, dan motivasi yang selalu diberikan kepada Penulis
9. Keluarga besar dan sahabat, Dentcisivus 2018, Siwi, Shilfina, Aqiila, Khofifah, Hanna, Imah, Iqbal, dan Fayiz terimakasih atas persahabatan yang terjalin dari awal kuliah hingga saat ini untuk berproses bersama dan saling mengingatkan dalam hal apapun

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kata sempurna baik dari segi materi maupun penulisannya. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang menunjang bagi kesempurnaan penulisan Karya Tulis Ilmiah ini. Semoga penulisan ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan kedokteran gigi herbal pada

khususnya, serta diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan bagi pihak-pihak yang ingin melakukan penelitian sejenis berikutnya.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Semarang, 2022

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR BAGAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
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.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Tinjauan Pustaka.....	9
2.2 Kerangka Teori.....	31
2.3 Kerangka Konsep.....	32
2.4 Hipotesis.....	32
BAB III METODE PENELITIAN.....	33
3.1 Jenis Penelitian.....	33
3.2 Rancangan penelitian.....	33

3.3	Variabel Penelitian	33
3.3.1	Variabel bebas.....	33
3.3.2	Variabel terikat	34
3.3.3	Variabel terkontrol.....	34
3.4	Definisi Operasional.....	34
3.5	Sampel Penelitian	35
3.5.1	Sampel Penelitian	35
3.5.2	Besar Sampel	36
3.6	Alat dan Bahan Penelitian	37
3.6.1	Alat.....	37
3.6.2	Bahan	37
3.7	Cara Penelitian	37
3.7.1	<i>Ethical clearance</i>	37
3.7.2	Sterilisasi Alat.....	37
3.7.3	Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel.....	38
3.8	Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.8.1	Tempat Penelitian	39
3.8.2	Waktu Penelitian.....	39
3.9	Analisis Hasil	39
3.10	Skema alur penelitian	40
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		41
4.2	Hasil Penelitian	41
4.3	Pembahasan.....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		56
5.1	Kesimpulan	56
5.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA.....		59
LAMPIRAN.....		64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Sirih Merah Piper crocatum Ruiz & Pav (Boangmanalu, R. K., Zuhrotun, 2018)	9
Gambar 2.2 Diagram Pembentukan Plak Gigi (Carranza A.F. et al, 2019).....	20
Gambar 2.3 Pasien dengan Gingivitis yang diinduksi oleh plak gigi (Newman et al., 2019)	23
Gambar 2.4 Pasien dengan infeksi primer herpes dan inflamasi gingiva (Newman et al., 2019)	24
Gambar 2.5 Gambaran Klinis Periodontitis (Wolf H. et al., 2004)	25
Gambar 2.6 Gambaran Klinis Periodontitis Kronis (Wolf H. et al., 2004).....	26
Gambar 2.7 Gambaran Klinis Abses Periodontitis (Shende et al., 2018).....	27
Gambar 2.8 Gambaran Klinis Periodontitis Agresif (Newman et al.,2019).....	28
Gambar 2.9 Skema perawatan penyakit periodontal (Kinane F. et al., 2017)	30



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian	7
Tabel 2.1 Klasifikasi penyakit periodontal (Newman et al., 2017)	22
Tabel 3.1 Orisinalitas Penelitian	34
Tabel 4.1 Hasil Uji Viskositas Nanoemulgel Ekstrak Daun Sirih Merah.....	41
Tabel 4.2 Hasil Uji pH Nanoemulgel Ekstrak Daun Sirih Merah.....	42
Tabel 4.3 Uji Normalitas.....	42
Tabel 4.4 Nilai p post-hoc Bonferroni uji pH konsentrasi 75%.....	43



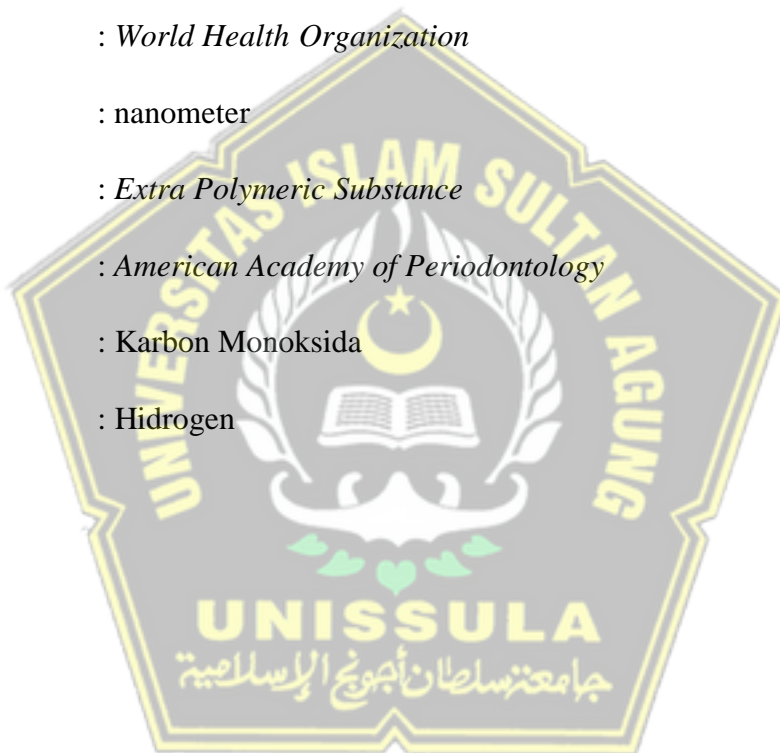
DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori	31
Bagan 2 Kerangka Konsep.....	32



DAFTAR SINGKATAN

cPs	: <i>Sentipoise</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
KCL	: Kalium Chlorida
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Nm	: nanometer
EPS	: <i>Extra Polymeric Substance</i>
AAP	: <i>American Academy of Periodontology</i>
COO ⁻	: Karbon Monoksida
H ⁺	: Hidrogen



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Ethical Clearance	64
Lampiran 2 Surat Izin Melaksanakan Penelitian Laboratorium Bionanoteknologi.....	65
Lampiran 3 Surat Izin Melaksanakan Penelitian Lab Farmasetika Dan Fisika ...	66
Lampiran 4 Pengeluaran Dana Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang	67
Lampiran 5 Rekapitulasi Dana Laboratorium Bionanoteknologi	68
Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian	69



ABSTRACT

Nanoemulsion is a type of hydrogel-based nanoemulsion that serves to increase drugs stability. Red betel leaf is one of the herbal substances that contains polyphenol chemicals, which means it has antibacterial properties. To assure medicine quality, pharmaceutical items must be examined for product stability, which includes physical stability testing such as pH and viscosity tests.

30 samples of red betel leaf nanoemulgel with concentrations of 50%, 75%, and 90% were used in this study, with each sample containing 10 samples. The samples were kept in a climatic chamber for 28 days and tested every 7 days for pH and viscosity. The data was analyzed using the One-Way Repeated Measure Anova test, followed by the Friedman and Post-hoc tests.

The results showed that the most stable preparation was at 50% concentration, and the least stable was at 75% concentration. The mean values of the 50% and 75% viscosity tests at baseline were 1300 and 1570, and on day 28 were 1260 and 1330. The mean values of the 50% and 75% pH tests at baseline were 4.79 and 4.65, and at day 28 were 4.81 and 4.72. The p value of the post hoc Bonferroni viscosity test at a concentration of 50% obtained data with normal distribution with a p value > 0.05 . The post hoc p value of the 50% concentration Bonferroni pH test obtained data with a normal distribution with $p > 0.05$.

The pH test and viscosity test results of red betel leaf nanoemulgel which were observed for 28 days, revealed that the most stable preparation was at a concentration of 50%.

Keyword : *Physical Stability Test, pH Test, Viscosity Test, Nanoemulgel, Red Betel Leaf (Piperocrotum)*

ABSTRAK

Nanoemulgel merupakan bentuk dari nanoemulsi berbasis hydrogel yang berfungsi meningkatkan stabilitas obat. Daun sirih merah merupakan salah satu bahan herbal yang mengandung senyawa polifenolat sehingga berpotensi menjadi antibakteri. Produk farmasi perlu dilakukan uji stabilitas produk untuk menjamin kualitas obat, salah satunya adalah uji stabilitas fisik berupa uji pH dan uji viskositas.

Pada penelitian ini sampel sediaan nanoemulgel daun sirih merah yang digunakan berjumlah 30 dengan konsentrasi yaitu 50%, 75%, dan 90% masing-masing berjumlah 10 sampel. Sampel disimpan selama 28 hari dalam *climatic chamber* dan dilakukan pengamatan setiap 7 hari sekali. Analisis data menggunakan uji *One-Way Repeated Measure Anova* dilanjutkan dengan uji *Friedman* dan *Post-hoc*.

Hasil penelitian menunjukkan sediaan yang paling stabil adalah konsentrasi 50% dan yang paling tidak stabil adalah konsentrasi 75%. Nilai rerata uji viskositas konsentrasi 50% dan 75% pada *baseline* adalah 1300 dan 1570 serta pada hari ke 28 adalah 1260 dan 1330. Nilai rerata uji pH konsentrasi 50% dan 75% pada *baseline* adalah 4,79 dan 4,65 serta pada hari ke 28 adalah 4,81 dan 4,72. Hasil uji post hoc Bonferroni menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada kelompok konsentrasi 50% 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 50% relatif tetap dari *baseline* sampai h+28.

Kesimpulan dari hasil uji pH dan uji viskositas sediaan nanoemulgel daun sirih merah yang diamati selama 28 hari didapatkan sediaan yang paling stabil adalah konsentrasi 50%.

Kata Kunci : Uji stabilitas fisik, Uji pH, Uji Viskositas, Nanoemulgel, Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan penyakit infeksi dan inflamasi yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan penyangga gigi, seperti *gingiva*, ligamen periodontal dan tulang alveolar. Penyakit periodontal banyak ditemukan pada orang-orang dengan *oral hygiene* yang buruk. Penyakit ini merupakan salah satu golongan dari penyakit inflamasi kronis yang disebabkan oleh bakteri, yang apabila tidak ditangani maka koloni bakteri bisa berprogresif dan berkembang dari gingivitis menjadi periodontitis (Mawaddah *et al.*, 2017). Inflamasi merupakan respon imun terhadap adanya invasi bakteri atau patogen, kerusakan sel, dan rangsangan inflamasi poten lainnya. Inflamasi selain menjadi pertahanan tubuh dapat juga menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan sekitarnya (Ismail *et al.*, 2014).

The Global Burden of Disease Study (2016) menunjukkan bahwa penyakit periodontal menempati urutan ke-11 dari penyakit yang paling banyak terjadi di dunia. Riset Kesehatan Dasar (2018) menyatakan bahwa proporsi terbesar masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia adalah gigi karies dan penyakit periodontal yaitu sebesar 46,6% dan 60%. Persentase penyakit periodontal secara keseluruhan di Indonesia adalah 71,4% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Perawatan penyakit periodontal pada rongga mulut adalah dengan membersihkan plak dan kalkulus, menghilangkan atau mengurangi faktor resiko, dan melakukan pembedahan. Tujuan perawatan penyakit periodontal adalah untuk mengontrol inflamasi dan menjaga kenyamanan serta kondisi gigi pasien (Kinane *et al.* 2017). Strategi baru telah banyak dikembangkan pada beberapa dekade terakhir. Sistem pengiriman obat terkontrol telah dikembangkan untuk memasukkan antimikroba secara langsung ke dalam poket periodontal dan mempertahankannya dalam konsentrasi efektif obat untuk waktu yang lama (Newman *et al.* 2019). Sediaan obat topikal dengan bentuk nanoemulgel dipilih karena mampu menghantarkan obat lebih baik melalui dua sistem yaitu emulsi dan gel. Selain itu sediaan ini dapat memberikan sensasi dingin sehingga pasien menjadi lebih nyaman (Sayuti, N.A. 2015).

Perawatan farmakoterapeutik memiliki peran dalam membantu pengelolaan penyakit periodontal pada pasien dengan kondisi tertentu, yang di kategorikan berdasarkan cara pemberiannya. Salah satu terapi farmakoterapeutik yang dapat diberikan adalah pemberian gel yang berasal dari ekstrak herbal. Obat herbal telah dipercaya memiliki khasiat yang baik, obat herbal memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan obat kimia. *World Health Organization* (2003) menyatakan untuk penyakit kronis dan degeneratif dalam pemeliharaan kesehatannya, pencegahan, dan pengobatannya WHO menyarankan penggunaan obat tradisional termasuk obat-obat herbal (Sumayyah *et al.* 2017)

Allah SWT. telah menjelaskan mengenai keragaman tumbuhan yang berada di muka bumi ini sebagai berkah untuk manusia, baik sebagai bahan makanan atau sebagai sediaan untuk obat. Allah SWT. berfirman dalam surat Yunus (10) ayat 24 sebagai berikut :

إِنَّمَا مَثَلُ الْحَيَاةِ الدُّنْيَا كَمَاءٍ أَنْزَلْنَاهُ مِنَ السَّمَاءِ فَاخْتَلَطَ بِهِ نَبَاتُ الْأَرْضِ مِمَّا يَأْكُلُ النَّاسُ وَالْأَنْعَامُ

Artinya : “Sesungguhnya perumpamaan kehidupan duniawi itu hanya seperti air (hujan) yang kami turunkan dari langit, lalu tumbuhan tanaman-tanaman bumi dengan subur, di antaranya ada yang dimakan manusia dan hewan ternak”

Daun sirih memiliki kandungan minyak atsiri di mana terdapat fenol dan senyawa turunannya yang merupakan komponen utama dari sirih (Rizkita *et al.*, 2017). Senyawa aktif yang terdapat di daun sirih dapat berpotensi mengobati berbagai penyakit, karena mempunyai sifat antioksidan, antihiperlikemia, antikanker, dan antidiabetes (Puspita *et al.*, 2019).

Daun sirih merah (*piper crocatum*) dapat dimanfaatkan menjadi bahan antibakteri alami karena memiliki keuntungan yaitu memiliki senyawa yang lebih aman dibandingkan bahan sintetik. Daun sirih merah (*piper crocatum*) mempunyai kandungan senyawa polifenolat sehingga berpotensi sebagai antibakteri. Pada penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa sirih memiliki fungsi endosit yaitu aktivitas antibakteri terhadap berbagai bakteri seperti *Escherichia coli*, *Bacillus substillis*, dan *Staphylococcus aureus* (Puspita *et al.*, 2019).

Daun sirih merah (*piper crocatum*) dapat digunakan sebagai terapi pencegahan terhadap penyakit periodontal, salah satunya dengan cara memformulasikan daun sirih tersebut menjadi gel. Menurut Hajrah *et al.* (2017) gel dapat menjadi alternatif untuk mengelola obat topikal karena mempunyai potensi yang lebih baik dibandingkan dengan salep maupun krim, karena gel tidak bersifat lengket kemudian tidak memerlukan energi yang besar untuk formulasi, stabilitas, dan memiliki estetika yang baik. Bentuk sediaan gel yang baik dapat diperoleh dengan cara memformulasikan beberapa bahan yang digunakan untuk membentuk gel, dan yang perlu diperhatikan adalah pemilihan *gelling agent*.

Nanoteknologi merupakan sebuah perkembangan dalam penghantaran molekul obat yang dibawa oleh *nanocarrier* untuk ditargetkan ke situs inflamasi. *Nanocarrier* memiliki keunggulan dalam biodistribusi dan bioavailabilitas obat (Yadalam K. *et al.*, 2021). Penambahan *hydrogel* dapat meningkatkan stabilitas dan membantu mengendalikan pelepasan obat ke dalam tubuh dengan memperpanjang efek obat yang memiliki waktu paruh lebih pendek (Chellapa P. *et al.*, 2015).

Penggunaan jenis dan konsentrasi bahan tambahan maupun ekstrak yang berbeda akan mempengaruhi kestabilan fisik sebuah sediaan, maka untuk melihat kestabilan fisik sediaan nano emulgel tanaman daun sirih merah (*Piper crocatum*) akan dilakukan uji stabilitas fisik pada sediaan tersebut. Uji stabilitas fisik perlu dilakukan untuk menjamin bahwa sediaan

memiliki parameter kriteria yang baik ketika akan disimpan dan sebelum diaplikasikan ke tubuh (Damayanti *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Herningtiyas (2020) menunjukkan bahwa formulasi nanoemulgel daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 15%, 25%, dan 50% melalui pembacaan nilai *optical density biofilm* kurang efektif terhadap penurunan ketebalan *biofilm* plak. Didapatkan hasil ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 50% memiliki nilai *optical density biofilm* yang paling kecil sehingga menunjukkan bahwa konsentrasi tersebut memiliki antibakteri yang paling besar diantara konsentrasi lainnya. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) semakin baik dalam menghambat bakteri. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Soleha dkk. (2015), pada penelitian ini didapatkan hasil zona hambat bakteri *Staphylococcus Aureus* paling efektif dengan menggunakan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) paling tinggi yaitu 100%. Konsentrasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) pada penelitian ini ditingkatkan menjadi 50%, 75%, dan 90% yang bertujuan untuk meningkatkan daya hambat bakteri.

Penelitian sebelumnya mengenai formulasi pada ekstrak kulit manggis menunjukkan bahwa formulasi yang telah dilakukan penyimpanan selama 28 hari relatif stabil secara keseluruhan (Damayanti, *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya mengenai formulasi dan uji stabilitas fisik gel ekstrak daun binahong (*andredera cordifolia*) menunjukkan bahwa formulasi dengan basis karbopol 940 merupakan pembentuk gel yang memiliki stabilitas yang

baik (Ningsi, *et al.*, 2016). Formulasi nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*piper crocatum*) belum pernah dilakukan penelitian uji stabilitas fisik, maka akan dilakukan uji stabilitas fisik terhadap formulasi nanaoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*).

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh variasi konsentrasi formulasi dari sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap uji stabilitas fisik sediaan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui uji stabilitas fisik dan formulasi nanoemulgel ekstrak tanaman daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan berbagai konsentrasi.

1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui optimasi formulasi sediaan nanoemulgel daun sirih merah (*Piper crocatum*) yang memiliki sifat fisik dan stabilitas yang baik.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- a. Untuk menambah wawasan di bidang kedokteran gigi tentang formulasi agar didapatkan sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) yang stabil.
- b. Dapat menjadi landasan dalam pengembangan ekstrak tanaman daun sirih (*Piper Crocatum*) dengan sediaan nanoemulgel yang memiliki sifat fisik dan stabilitas yang baik untuk penyakit periodontal

1.4.2. Manfaat Praktis

- a. Menambah informasi kepada praktisi kedokteran gigi khususnya dibidang Periodonsia Kedokteran Gigi tentang formulasi dan stabilitas fisik sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocatum*).
- b. Sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya tentang stabilitas dan sifat fisik formulasi dan stabilitas fisik sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocatum*).

1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Perbedaan
(Damayanti, <i>et al.</i> , 2019)	Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia Mangostana L.</i>)	Pada jurnal penelitian ini menerangkan tentang formulasi nanoemulgel yang berasal dari ekstrak kulit manggis (<i>Garcinia Mangostana L.</i>),

		perbedaannya adalah jurnal ini menggunakan ekstrak kulit manggis sebagai formulasi bahannya
(Sidiqa, <i>et al.</i> , 2018)	Efektifitas Gel Daun Sirih Merah (<i>Piper Crocatum</i>) Pada Perawatan Periodontitis Kronis	Pada penelitian ini hanya menjelaskan tentang efektivitas sediaan fel daun sirih merah pada perawatan periodontitis kronis, tetapi tidak menggunakan sediaan nano emulgel dan tidak diuji stabilitas fisik dari gel tersebut
(NA 2015)	Sayuti, Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (<i>Cassia alata L.</i>)	Penelitian ini menjelaskan tentang formulasi dan uji stabilitas sediaan gel ekstrak daun ketepeng cina, perbedaannya adalah pada variable sediaan yang digunakan, jurnal ini tidak menggunakan sediaan nano emulgel sebagai bentuk gelnya.
(Ningsi, <i>et al.</i> , 2016)	Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Daun Binahong (<i>Androdera Cordifolia</i>)	Pada penelitian ini yang digunakan untuk uji fisik dan formulasinya adalah ekstrak daun binahong dan tidak menjadikan gel menjadi nano emulgel.
(H. Hajrah, <i>et al.</i> , 2017)	Optimasi Formula Nanoemulgel Ekstrak Daun Pidada Merah (<i>Sonneratia Caseolaris L</i>) Dengan Variasi Gelling Agent	Pada penelitian ini yang digunakan sebagai bahan emulgel adalah tanaman daun pidada merah (<i>Sonneratia Caseolaris L</i>), dengan variasi <i>gelling agent</i> .

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*)

Indonesia terletak di daerah khatulistiwa yang beriklim tropis dengan kelembaban udara tinggi. Indonesia kaya akan sumber daya alam baik itu hayati dan nonhayati. Indonesia dikenal memiliki sumber daya alam hayati yang beragam, yang didalamnya terdapat banyak jenis tumbuhan (Puspita dkk., 2019). Salah satu tanaman yang terkenal akan manfaat dan fungsinya adalah sirih merah.

Tanaman sirih merah (*Piper crocatum*) merupakan salah satu tanaman eksotis yang dapat tumbuh di berbagai daerah di Indonesia, paling banyak ditemukan di Jawa, Aceh, dan Papua. Sirih merah seringkali digunakan sebagai tanaman hias dan dapat tumbuh merambat pada pohon atau pagar. Sirih merah memiliki daun berwarna merah keperakan, dan berdasarkan kekerabatannya sirih merah satu genus dengan sirih (Fadlilah, M. 2015).



Gambar 2.1 Tanaman Sirih Merah *Piper crocatum* Ruiz & Pav
(Boangmanalu, R. K., Zuhrotun, 2018)

Sirih merah merupakan salah satu famili *Piperaceae*, dan tumbuh merambat dengan ciri daun berbentuk seperti hati dan tumbuh pada batangnya (Fadlilah, M. 2015). Sirih merah (*Piper crocatum*) adalah salah satu tumbuhan yang digunakan oleh masyarakat sebagai obat alternatif karena memiliki kandungan zat antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan mikroba (Pratiwi dkk., 2012).

a. Taksonomi

Taksonomi sirih merah (*Piper Crocatum*) sebagai berikut :



Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub Kelas	: <i>Magnoliidae</i>
Ordo	: <i>Piperales</i>
Famili	: <i>Piperaceae</i>
Genus	: <i>Piper</i>
Spesies	: <i>Piper crocatum</i>

b. Zat-zat yang terdapat dalam sirih merah

Sirih merah memiliki berbagai khasiat yang disebabkan oleh adanya sejumlah senyawa aktif yang dikandungnya, antara lain flavonoid, alkaloid, polifenolat, tanin, dan steroid (Fadlilah, M.

2015). Senyawa aktif yang terkandung oleh tanaman sirih merah menyebabkan tanaman ini memiliki banyak potensi untuk mengobati berbagai penyakit.

Kandungan yang terdapat di dalam daun sirih merah yang merupakan bahan antibakteri salah satunya yaitu flavonoid. Flavonoid adalah zat yang berfungsi sebagai antibakteri dengan mekanisme membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mempunyai integritas terhadap membran bakteri (Fadlilah, M. 2015). Selanjutnya, flavonoid dapat menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin dan jalur siklooksigenase. Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldore-duktase, monoamine oksidase, protein kinase, DNA polimerase, dan jalur lipooksigenasi bakteri (Sidiqa dan Herryawan, 2017).

Senyawa fenolik bekerja dengan mendenaturasi protein dan dapat merusak dinding sel, senyawa fenol akan menyerang lapisan batas sel dan mengganggu permeabilitas membran sel sehingga sel berubah menjadi permiabel dan terjadi plasmolisis (Pratiwi and Suswati, 2012). Kemudian keluarnya cairan sitoplasma bersama bahan penting lainnya dapat mengakibatkan kematian mikroba.

Tanin yang berada di dalam sirih merah juga dapat memberikan efek pada bakteri yaitu melalui reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan destruksi fungsi materi

genetik bakteri (Pratiwi dan Suswati, 2012). Tanin memiliki toksisitas yang dapat merusak membran sel bakteri dengan senyawa astringent, senyawa ini dapat menginduksi terbentuknya kompleks senyawa ikatan terhadap substrat mikroba dan dapat membentuk suatu ikatan antara tanin dan ion logam sehingga dapat menambah toksisitas pada bakteri (Fadlilah M., 2015).

Kandungan lain yang terdapat pada sirih merah yaitu Alkaloid. Alkaloid pada sirih merah memiliki kemampuan antibakteri seperti senyawa lainnya, yaitu dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri (Tri U. S dkk., 2015).

c. Penggunaan sirih merah dalam bidang kedokteran gigi

Daun sirih merah (*piper crocatum*) memiliki senyawa aktif yang bermanfaat untuk mengobati peradangan pada gusi. *Flavonoid*, *alkaloid*, senyawa polifenolat, *tannin* dan minyak atsiri merupakan senyawa aktif daun sirih merah (*piper crocatum*) yang memiliki kandungan antibakteri untuk meredakan inflamasi (Rahayu *et al.*, 2020).

2.1.2 Teknologi Nanoemulgel

a. Definisi Nanoemulgel

Nanoteknologi telah berkembang selama beberapa dekade dan merevolusi perkembangan ilmu material, bioteknologi dan kedokteran. Emulsi merupakan sistem yang terdispersi, terdiri dari tetesan kecil yang terdistribusi dengan baik dan tidak

bercampur (Chellapa, P. *et al.*, 2015). Emulsi diklasifikasikan menjadi beberapa menurut ukuran tetesannya, yang pertama yaitu makroemulsi (tetesan berdiameter 1 hingga 100 μm) dikenal sebagai emulsi/koloid konvensional. Kekurangan dari makroemulsi adalah ketidakstabilan tetesan sedimennya pada fase dasarnya, kemudian gel ini tidak stabil pada penyerapan partikel padat di permukaan kulit (Chellapa, P. *et al.*, 2015).

Mikroemulsi (tetesan antara 10-100 nm) adalah sistem cairan isotropik dengan ukuran yang lebih seragam dan sifat fisiokimia yang lebih baik, dan nanoemulsi (ukuran tetesan diameter 20-200 nm) lebih stabil dan membutuhkan lebih sedikit zat pengemulsi.

b. Penggunaan Nanoemulgel dalam Kedokteran Gigi

Bahan nanoemulsi telah diteliti secara ekstensif untuk menyembuhkan banyak penyakit, kemudian juga merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk terapi ke rongga mulut (Narang *et al.*, 2017). Selain berkontribusi pada pengobatan dari berbagai penyakit rongga mulut, obat yang disalurkan sebagai nanoemulsi juga lebih efektif dalam mengurangi beban mikroorganisme yang berada pada peralatan dan penyedia air yang digunakan untuk perawatan gigi (Yadalam *et al.*, 2021). Nanoemulsi secara tidak langsung memiliki dampak perbaikan

pada kesehatan rongga mulut pasien dibandingkan dengan obat saja yang tidak dijadikan nanoemulsi.

Nanoemulsi memiliki kekurangan dan batasan sebagai aplikasi topikal. Peran nanoemulsi sebagai *carrier* obat topikal memiliki banyak hambatan dalam pengirimannya, dan sifat reologi nanoemulsi sangat penting karena mempengaruhi kenyamanan pemakaian obat (Chellapa *et al.*, 2015). Formulasi nanoemulsi kurang nyaman digunakan karena memiliki kemampuan penyebaran yang rendah. Keterbatasan nanoemulsi dapat diatasi dengan penggabungan nanoemulsi dan sistem pembentuk gel.

c. Kelebihan penggunaan nanoemulgel

Nanoemulgel dikenal sebagai bentuk dari nanoemulsi berbasis hidrogel, yang merupakan penambahan dari sistem nanoemulsi terintegrasi menjadi matriks hidrogel yang berpengaruh pada penetrasi yang lebih baik (Yadalam *et al.*, 2021). Formulasi nanoemulsi yang stabil ditingkatkan melalui nanoemulgel, dengan mengurangi permukaan dan tegangan antar muka dan yang menyebabkan viskositas fasa air meningkat (Chellapa *et al.* 2015).

Gel merupakan sediaan berbentuk setengah padat, terdiri dari suspensi yang berasal dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar terpenetrasi oleh suatu cairan. Sediaan gel

bisa dibuat dalam bentuk nanoemulgel agar lebih stabil dan dapat beradaptasi dengan baik ketika berkontak dengan tubuh. Emulgel merupakan emulsi, bisa dalam bentuk air dalam minyak ataupun sebaliknya yang dibuat menjadi sediaan gel dengan ditambahkan *gelling agent* (Damayanti *et al.*, 2019). Bentuk sediaan gel yang baik menurut Hajrah (2017) dapat didapatkan dengan memperhatikan cara membuat formulasi dan jenis bahan yang digunakan untuk membuat gel.

2.1.3 Uji Stabilitas Nanoemulgel

Uji stabilitas fisik bertujuan untuk menjamin sediaan agar memiliki sifat yang tetap setelah sediaan diuji dan masih memenuhi parameter kriteria selama penyimpanan. Perubahan yang terjadi menandakan ketidakstabilan fisik dari sediaan gel yaitu adanya pemucatan warna, timbul bau, perubahan atau pemisahan fase, sineresis, perubahan konsistensi, terbentuknya gas dan perubahan fisik lainnya (Sayuti, 2015).

Uji stabilitas produk farmasi merupakan pengujian dengan beberapa prosedur kompleks, yang melibatkan konsumsi waktu dan keahlian ilmiah untuk mendapatkan kualitas yang baik serta memakan biaya yang cukup besar. Pengujian stabilitas produk farmasi diperlukan untuk menjamin identitas, potensi dan kemurnian bahan, serta bahan-bahan dari produk yang telah diformulasikan (Bajaj *et al.*, 2018). Uji mengenai stabilitas fisik penting dilakukan

karena dapat melihat ketidakstabilan produk obat, toksisitas obat, kompatibilitas obat didalam sediaan, dan penampilan fisik obat yang dapat berubah karena ada tekanan atau prinsip kinetik (Aashigari *et al.*, 2014).

a. Uji pH

Uji pH dilakukan dalam setiap formulasi sediaan. Pengaruh pH pada produk farmasi memiliki peran penting dalam stabilitas bentuknya. Keseimbangan pH seringkali digunakan dalam produk farmasi karena dapat memberikan stabilitas yang sangat baik, tetapi persiapan formulasi produk dapat mengubah pH dan stabilitas produk (Rao dan Goyal, 2016).

Rendam elektroda ke dalam setiap sediaan nanoemulgel, nyalakan pH meter dan tunggu hingga layar pada alat menunjukkan angka yang stabil dan tidak berubah (Danimayostu, 2017). Nilai pH menunjukkan tingkat keasaman suatu bahan. pH sediaan diatur mendekati pH mukosa antara 6,8 - 7,2 atau idealnya sama, tujuannya untuk menghindari iritasi (Tambunan dan Sulaiman, 2018).

b. Uji Viskositas

Viskositas masuk didalam salah satu sifat rheologi yang dapat memberikan pengaruh terhadap pembuatan produk farmasi, penampilan, pengemasan produk, stabilitas produk, sifat sensorik dan kinerja produk. Produk farmasi berbentuk semipadat topikal

mayoritas memiliki perilaku anti gravitasi, laju geser pada sediaan mempengaruhi penurunan viskositas sehingga memudahkan sediaan ketika di aplikasikan (Simões *et al.*, 2020).

Uji viskositas pada penelitian ini menggunakan *Brookfield viscometer*. Formulasi sampel sediaan akan ditempatkan ke dalam *Brookfield viscometer* hingga spindel terendam. Kecepatan dan spindel diatur sesuai dengan yang akan digunakan, setelah itu *Brookfield viscometer* dinyalakan sehingga viskositas nanoemulgel akan terbaca (Danimayostu, 2017).

2.1.4 Plak gigi

a. Pengertian Plak Gigi

Plak gigi merupakan lapisan lunak yang melekat pada permukaan gigi dan tidak mudah dihilangkan apabila hanya dibilas dengan air. Plak gigi terbentuk dari glikoprotein yang terdapat pada saliva dan mikroorganisme yang berkembang pada matriks (Mandal A *et al.*, 2019).

Bakteri yang berada pada plak dapat menghasilkan asam (asidogenik) dengan memetabolisme makanan yang mengandung karbohidrat, bakteri plak bisa stabil dan bertahan pada suasana asam pada gigi dan mulut (Senjaya A. A, 2014).

b. Komposisi Plak Gigi

Komposisi dari plak gigi yaitu terdiri dari mikroorganisme sebanyak 70% serta polisakarida dan glikoprotein sebanyak 30%

yang merupakan komponen organik. Selain itu, komponen anorganik terdiri dari fluoride, potassium, sodium, dan juga magnesium.

Sebagian besar *biofilm* terbentuk dari zat pada EPS (*extra polymeric substance*) yang membentuk matriks dan terdiri dari karbohidrat, protein, asam nukleat, dan dinding sel berbentuk polimer seperti lipid (Jakubovics *et al.*, 2021).

c. Tahapan Pembentukan Plak

Proses akumulasi biofilm plak gigi sehingga terbentuk menjadi plak dibagi menjadi beberapa fase, yaitu fase pembentukan pelikel pada permukaan gigi, awal perlekatan bakteri, dan pematangan kolonisasi bakteri.

1) Pembentukan pelikel

Rongga mulut manusia seluruhnya dilapisi oleh bahan organik yang dikenal sebagai *acquired pellicle*, baik pada jaringan keras dan jaringan lunak. Pelikel tersebut berasal dari saliva, cairan sulkus, produk sel bakteri dan debris, dimana pelikel membantu meningkatkan adhesi atau perlekatan bakteri (Egi, *et al.*, 2019).

Pelikel mengandung protein dan glikoprotein termasuk keratin, musin, fosfoprotein, *histidine*, dll. Bakteri yang melekat pada permukaan gigi tidak secara langsung berkontak dengan enamel gigi, tetapi melalui *acquired enamel pellicle*.

Pelikel bukan hanya sekedar matriks pasif yang melekat pada permukaan gigi, berbagai protein akan mempertahankan aktivitas enzimatisnya ketika mereka berada di dalam pelikel dan mempengaruhi perlekatan bakteri (Newman *et al.*, 2019).

2) Awal Perlekatan Bakteri

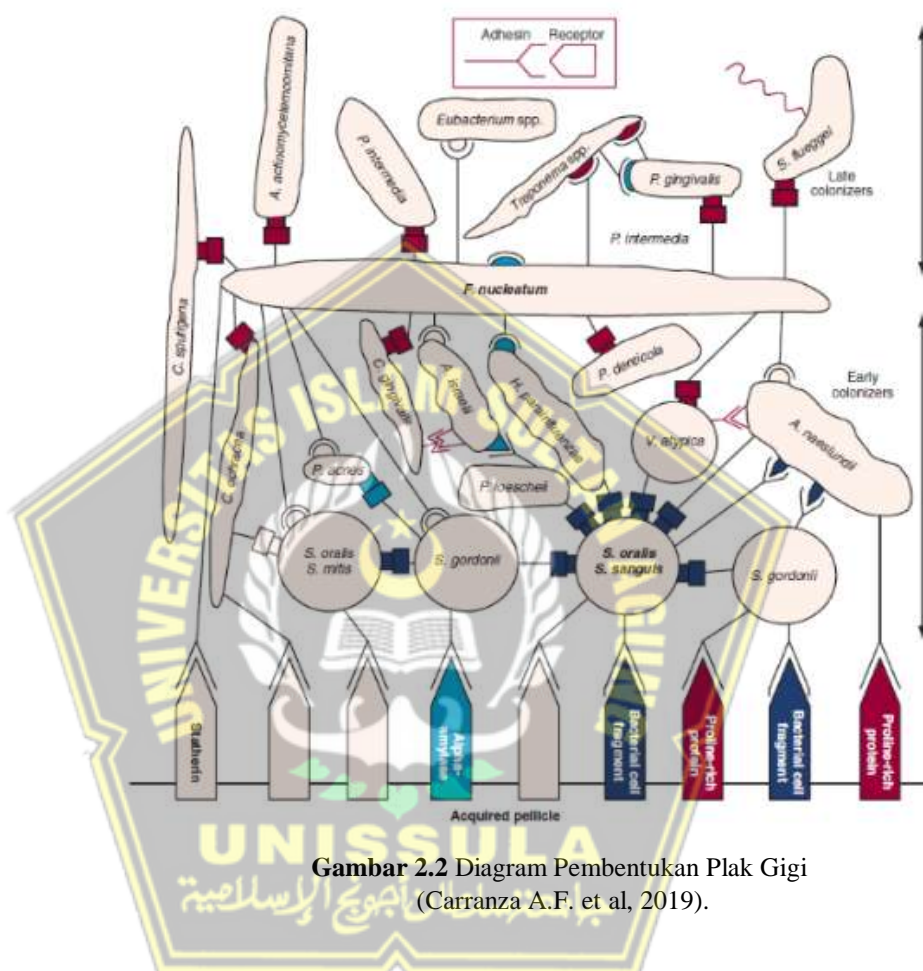
Bakteri yang melekat pada pelikel akan bertumbuh dan membelah kemudian membentuk kolonisasi di pelikel tersebut, sehingga terbentuk biofilm (Fatmawati, 2014). Kolonisasi pertama bakteri dilakukan oleh mikroba fakultatif gram positif yaitu *S. Mutans*, *S. Sanguinis*, *S. Mitis*, dan *Actinomyces Viscous*. Bakteri ini memiliki struktur perlekatan yang spesifik seperti zat polimer ekstraseluler sehingga mereka dengan cepat dapat melekat karena berinteraksi dengan reseptor khusus pelikel (Egi, *et al.*, 2019).

Bakteri tersebut bersama-sama membentuk *biofilm*, dengan berkumpul membentuk rantai yang panjang untuk mengawali tahapan awal pembentukan *biofilm*. Selama 4 sampai 8 jam pertama genus *Streptococcus* cenderung mendominasi, dengan perhitungan sekitar >20% dari bakteri yang ada.

3) Pematangan Kolonisasi Bakteri

Tahap terakhir adalah kolonisasi sekunder dan maturasi mikroba. Pada tahap ini terjadi koagregasi mikroba, koagregasi sendiri merupakan kemampuan berbagai spesies mikroba plak

untuk berlekatan satu dengan yang lain (Egi *et al.*, 2019). Bakteri kolonisasi primer yang melekat pada permukaan gigi memberikan reseptor baru untuk perlekatan bakteri lain.



Gambar 2.2 Diagram Pembentukan Plak Gigi (Carranza A.F. et al, 2019).

Pertumbuhan mikroorganisme yang melekat pada proses koagregasi mengarah pada perkembangan mikrokoloni sampai menjadi *biofilm* yang matur. Berbagai spesies memiliki pasangan koagregasi yang berbeda-beda. *Fusobacteria* beragregasi dengan bakteri apa saja sedangkan *Veillonella spp.*, *Capnocytophaga spp.*, dan *Prevotella sp.* mengikat

dengan *Streptococcus* dan/atau *Actinomyces* (Newman *et al.*, 2019).

Bakteri yang tersusun di bagian luar menerima nutrisi lebih banyak dari cairan sehingga teroksigenasi lebih baik dibandingkan bagian lebih dalam yang bersifat anaerob (Fatmawati, 2014).

2.1.5 Penyakit Periodontal

Jaringan periodontal adalah suatu jaringan yang mengelilingi dan mendukung gigi. Struktur jaringan periodontal normal terdiri dari gingiva, ligamen periodontal, tulang alveolar dan sementum (Wolf, H. *et al.*, 2004). Masing-masing komponen periodontal memiliki lokasi, bentuk jaringan, komposisi biokimia dan komposisi kimia yang berbeda satu sama lain. Perubahan patologi yang terjadi pada struktur periodontal dapat mempengaruhi aktivitas seluler dari struktur lain yang berdekatan (Newman *et al.* 2019).

Penyakit periodontal merupakan penyakit pada jaringan pendukung gigi dengan tanda inflamasi gingiva, poket periodontal dan resesi gingiva. Penyebab utama terjadi penyakit periodontal adalah plak, akumulasi kalkulus, dan bakteri. Faktor predisposisi penyakit periodontal adalah merokok, stress dan mengkonsumsi alkohol (Ramadhani, F. Z. dkk, 2014).

a. Klasifikasi Penyakit Periodontal

Klasifikasi penyakit periodontal didasarkan pada bagaimana penyakit tersebut meluas (umum dan terlokalisasi), tingkat keparahan (ringan, sedang, atau berat), tingkat perkembangan (agresif dan kronis), dan lokalisasi (yang terkandung dalam gingiva, seperti pada gingivitis, atau lebih lanjut melibatkan tulang periodontal hilang, seperti pada periodontitis) (Newman et al, 2019). Berikut klasifikasi penyakit periodontal berdasarkan *American Academy of Periodontology* (AAP) 2017.

Tabel 2.1 Klasifikasi penyakit periodontal (Newman *et al.*, 2017)

<i>Classification of Periodontal Disease</i>			
<i>Gingival disease</i>		<i>Periodontitis</i>	<i>Acquired Deformities and Conditions</i>
<i>Plaque induced gingival disease</i>	<i>Non-plaque induced gingival disease</i>	<i>Chronic Periodontitis</i>	<i>Occlusal trauma</i>
		<i>Aggressive Periodontitis</i>	<i>Mucogingival deformities and conditions around teeth</i>
		<i>NPD (necrotizing periodontal disease)</i>	<i>Mucogingival deformities and conditions on edentulous ridges</i>
		<i>Abscesses of the Periodontium</i>	<i>Localized tooth-related factors</i>
<i>Periodontitis Associated with Endodontic Lesions</i>			

1) Gingivitis

Gingivitis adalah suatu peradangan yang melibatkan jaringan lunak di sekitar gigi yaitu jaringan gingiva. Gingivitis memiliki gambaran klinis muncul warna kemerahan pada margin gingiva, terjadi pembesaran pembuluh darah di jaringan ikat, keratinisasi menghilang dari permukaan gingiva, dan pada saat *probing* terjadi pendarahan (Diah *et al.*, 2018).

a) Gingivitis yang Diinduksi Plak

Gingivitis yang berhubungan dengan retensi plak gigi adalah yang bentuk paling umum dari penyakit gingiva. Penyakit gingiva yang diinduksi plak merupakan hasil dari interaksi antara mikroorganisme yang ditemukan dalam biofilm dan plak gigi jaringan dengan sel-sel radang pada *host*. Penyakit ini dapat terjadi pada jaringan periodonsium tanpa kehilangan perlekatan atau dengan kehilangan perlekatan (Newman *et al.*, 2019).



Gambar 2.3 Pasien dengan Gingivitis yang diinduksi oleh plak gigi (Newman *et al.*, 2019)

b) Gingivitis yang Tidak Diinduksi Plak

Penyakit gingiva yang berhubungan dengan genetik, penyakit gingiva yang berhubungan dengan obat-obatan, penyakit gingiva karena bakteri spesifik dan penyakit gingiva karena virus spesifik merupakan klasifikasi gingivitis yang tidak diinduksi dengan plak (Newman et al., 2019).



Gambar 2.4 Pasien dengan infeksi primer herpes dan inflamasi gingiva (Newman et al., 2019)

2) Periodontitis

Periodontitis berkembang dari gingivitis yang sudah ada sebelumnya karena faktor risiko dan invasi mikroba yang bertumbuh dominan (Wolf, H. et al., 2004). Periodontitis merupakan penyakit peradangan yang terjadi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme tertentu, mengakibatkan kerusakan progresif ligamen periodontal dan tulang alveolar. Periodontitis berbeda dengan gingivitis, pada periodontitis sudah terjadi *attachment loss* pada gingiva (Newman et al., 2019).

Gambaran klinis yang membedakan periodontitis dari gingivitis adalah secara klinis terlihat gingiva kehilangan perlekatan akibat kerusakan inflamasi pada jaringan periodontal ligamen dan tulang alveolar. Tanda inflamasi secara klinis terlihat ada perubahan warna, kontur, konsistensi, dan pendarahan probing pada gingiva (Newman et al., 2019).



Gambar 2.5 Gambaran Klinis Periodontitis
(Wolf H. et al., 2004)

Pemeriksaan periodontitis dapat dilakukan secara klinis dengan melakukan *probing* secara berkala setiap kunjungan pasien, dan dapat ditegakkan melalui pemeriksaan radiograf untuk melihat keadaan tulang periodontal pasien.

a) **Periodontitis Kronis**

Periodontitis kronis adalah kondisi paling umum dari periodontitis. Periodontitis kronis paling sering terjadi pada orang dewasa, jarang terjadi pada anak-

anak. Periodontitis kronis bisa terjadi karena akumulasi plak dan kalkulus. Secara umum periodontitis kronis memiliki perkembangan penyakit yang lambat, tetapi dapat lebih destruktif.

Laju perkembangan penyakit periodontitis kronis dapat meningkat disebabkan oleh faktor lokal, sistemik, atau lingkungan yang kurang seimbang.



Gambar 2.6 Gambaran Klinis Periodontitis Kronis
(Wolf H. et al., 2004)

Periodontitis kronis dapat dikategorikan sebagai penyakit terlokalisir apabila gigi yang mengalami inflamasi <30%, bisa dikatakan tersebar apabila gigi yang terinflamasi >30% (Newman et al., 2019).

b) Abses Periodontal

Abses periodontal adalah infeksi lokal akibat akumulasi bakteri atau benda asing di sulkus gigi. Abses periodontal melibatkan dimensi jaringan gusi lebih luas dibandingkan abses gingiva dan dapat meluas ke area apikal, poket periodontal, serta merusak tulang alveolar

(Singh and Saxena, 2015). Abses periodontal dapat berkembang di tempat yang terkena periodontitis dan di tempat yang tidak terkena periodontitis. Tanda-tanda abses periodontal yaitu terdapat elevasi berbentuk ovoid pada gingiva, terlihat pembengkakan difus dengan eritema dan cukup sulit untuk diidentifikasi (Shende *et al.*, 2018).



Gambar 2.7 Gambaran Klinis Abses Periodontitis (Shende *et al.*, 2018)

c) Periodontitis Agresif

Periodontitis agresif berbeda dari kondisi periodontitis kronis, terutama laju perkembangan penyakit yang lebih cepat dapat terjadi pada individu yang sehat. Ciri-ciri umum dari bentuk lokal dan umum dari periodontitis agresif yaitu perkembangan cepat dari hilangnya perlekatan gusi dan destruksi tulang periodontal. Periodontitis agresif juga memiliki karakteristik yang cukup umum berupa abnormalitas

fungsi fagosit, respon berlebihan dari makrofag yang berakibat memproduksi kelebihan prostaglandin E2 dan IL-1, serta peningkatan *Actinobacillus A.* (Newman et al., 2019).



Gambar 2.8 Gambaran Klinis Periodontitis Agresif (Newman et al.,2019)

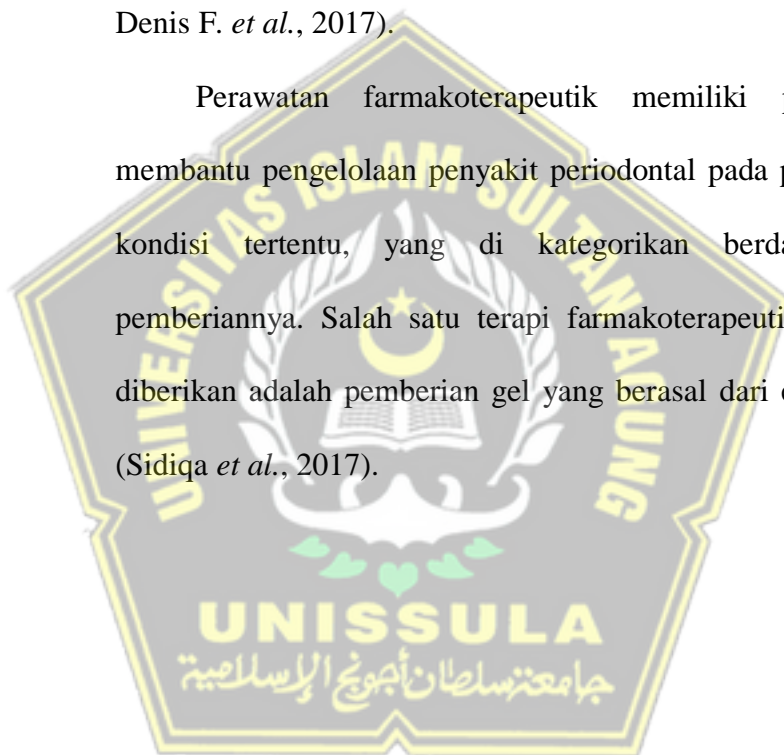
b. Terapi Penyakit Periodontal

Perawatan pada penyakit periodontal disesuaikan menurut kebutuhan yaitu diagnosis, prognosis, tingkat keparahan penyakit, kemudian faktor-faktor yang dapat berpengaruh pada penyakit dan terapi. Tujuan dari terapi penyakit periodontal adalah untuk memelihara dan memperbaiki gigi asli (Newman et al., 2019). Sebelum melakukan perawatan, perlu dilakukan evaluasi pada penyakit periodontal dengan melakukan penegakkan diagnosis, memberikan edukasi pada pasien, membantu mengurangi faktor resiko penyakit, kemudian dilakukan rencana perawatan yang sesuai dengan evaluasi tersebut (Zulfa dan Mustaqimah, 2017).

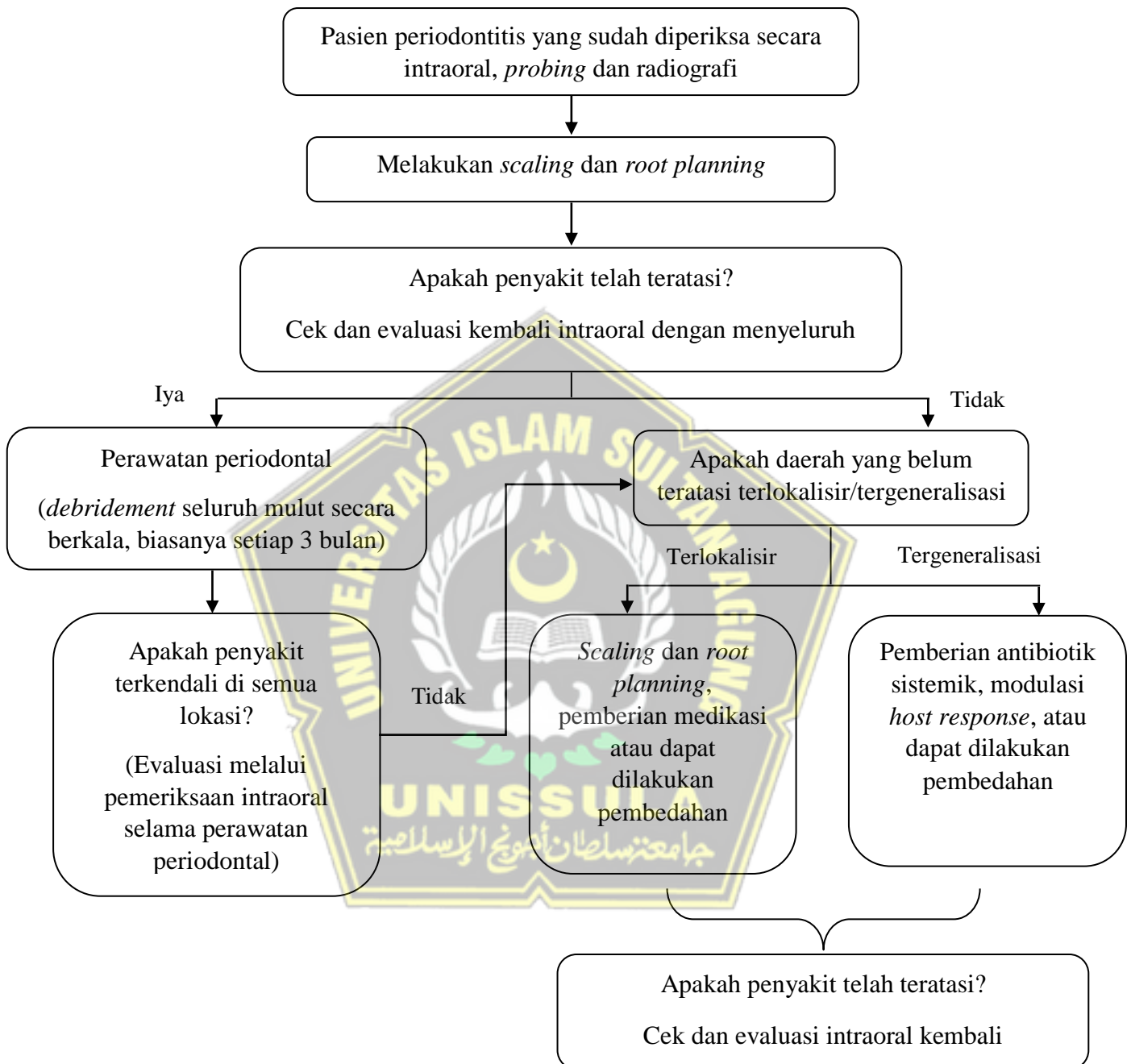
Gingivitis dapat diobati dengan penghapusan plak dan kalkulus dari gigi dengan *scaling*, menurunkan faktor resiko, pemberian profilaksis, serta kontrol perawatan secara berkala.

Periodontitis diobati dengan tindakan *debridement* dan cara mekanis lainnya seperti pembedahan. Tujuan pengobatan tersebut adalah untuk mengontrol peradangan, menghentikan perkembangan penyakit dan menciptakan kondisi yang akan membantu pasien agar terjaga kesehatan gigi secara fungsional dan memberikan kenyamanan dalam jangka panjang (Kinane, Denis F. *et al.*, 2017).

Perawatan farmakoterapeutik memiliki peran dalam membantu pengelolaan penyakit periodontal pada pasien dengan kondisi tertentu, yang di kategorikan berdasarkan cara pemberiannya. Salah satu terapi farmakoterapeutik yang dapat diberikan adalah pemberian gel yang berasal dari ekstrak herbal (Sidiqa *et al.*, 2017).

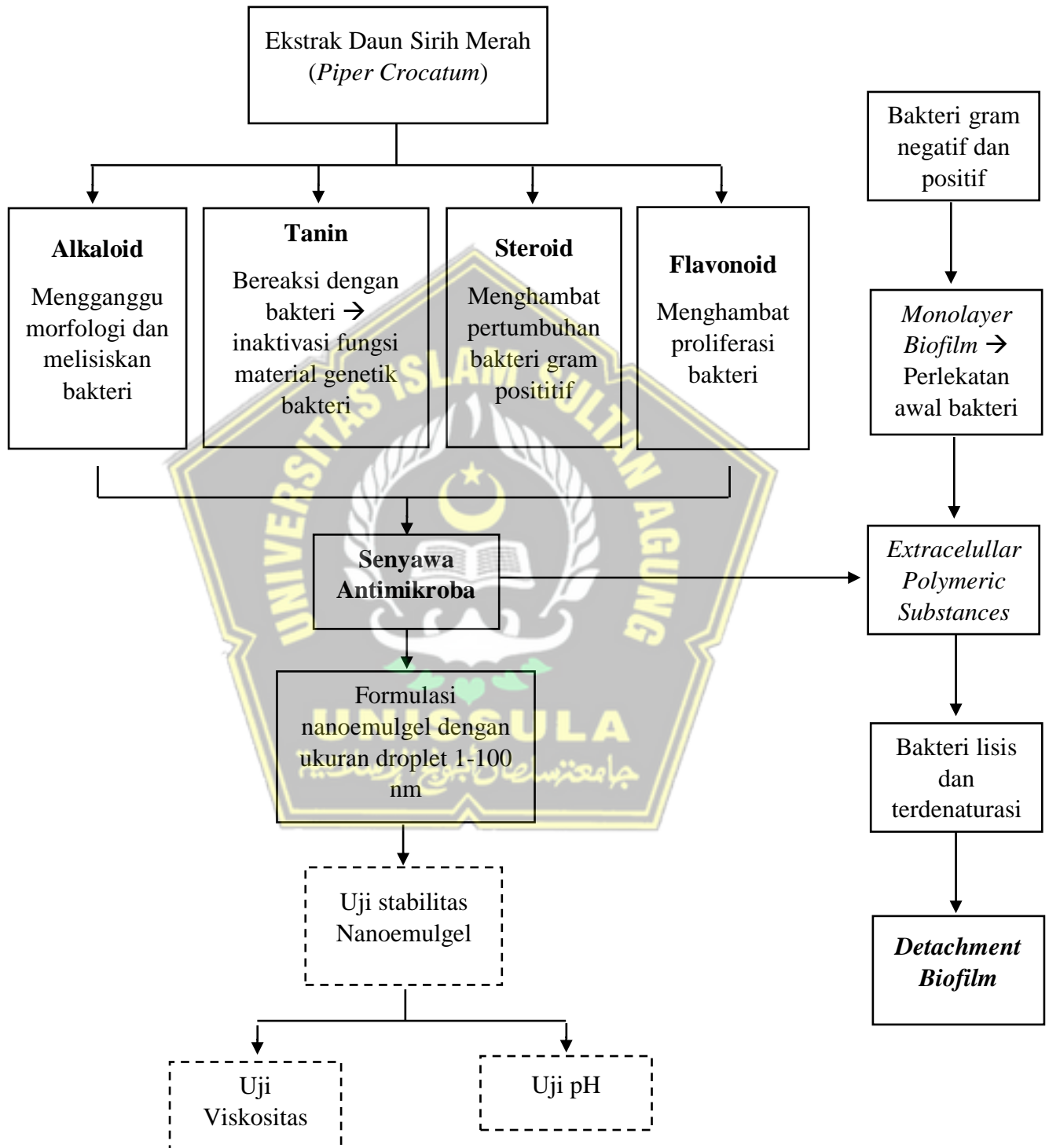


Penatalaksanaan Penyakit Periodontal

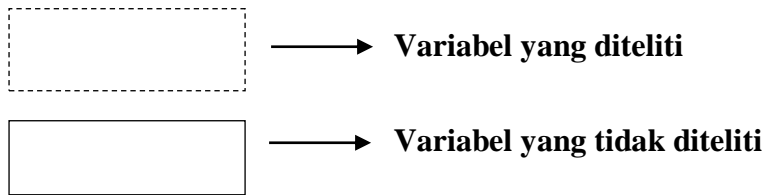
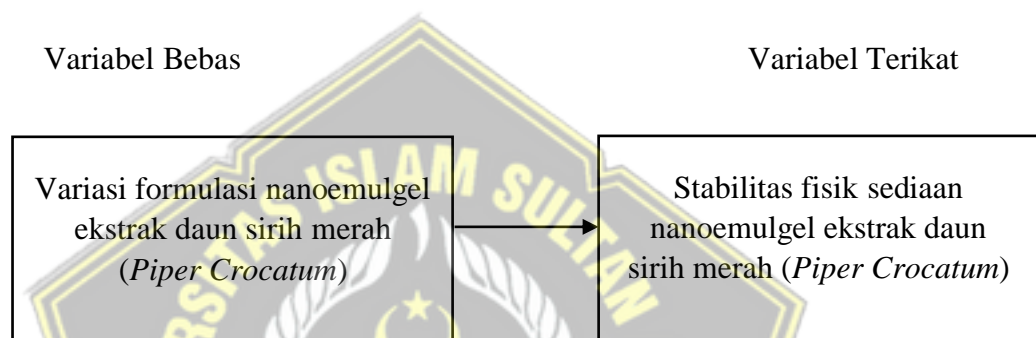


Gambar 2.9 Skema perawatan penyakit periodontal
(Kinane F. et al., 2017)

2.2 Kerangka Teori



Bagan 1 Kerangka Teori

Keterangan:**2.3 Kerangka Konsep****Bagan 2** Kerangka Konsep**2.4 Hipotesis**

Terdapat pengaruh dan variasi konsentrasi sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocatum*) terhadap stabilitas fisik nanoemulgel ekstrak daun sirih merah.

BAB III

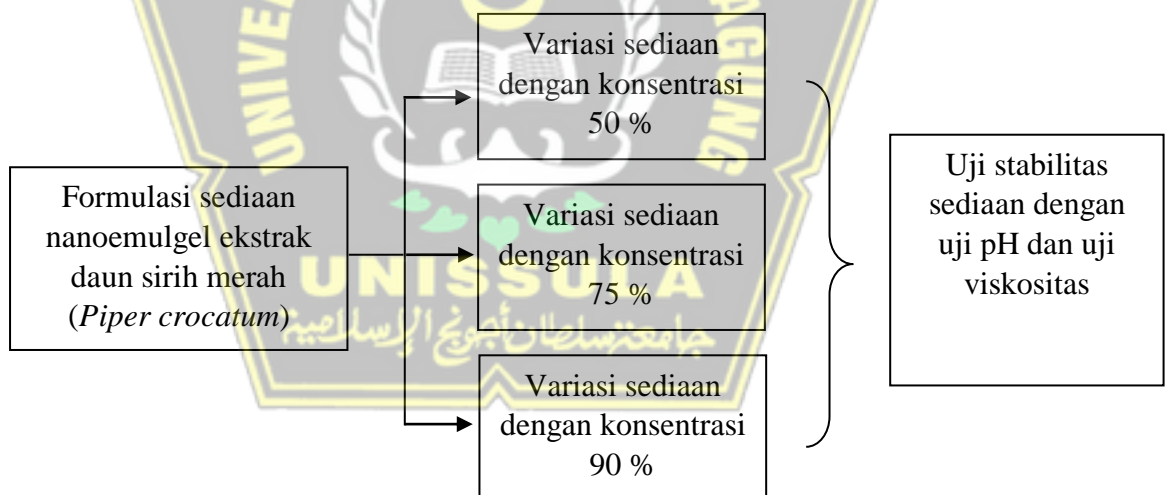
METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium *in vivo*.

3.2 Rancangan penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental *pre-post test controlled only design*. Dengan melakukan uji stabilitas fisik terhadap sediaan nanoemulgel daun sirih merah dengan variasi konsentrasi 50 %, 70 %, dan 100 %.



3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi formulasi nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*).

3.3.2 Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah hasil uji stabilitas fisik berupa uji pH dan uji viskositas sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*).

3.3.3 Variabel terkendali

Waktu evaluasi stabilitas fisik sediaan nanoemulgel selama 4 minggu, pada suhu 40°.

3.4 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Orisinalitas Penelitian

No	Variabel	Definisi Operasional	Skala Data
1.	Variasi konsentrasi nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (<i>Piper crocatum</i>)	Variasi konsentrasi nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (<i>Piper crocatum</i>) merupakan beberapa tingkatan konsentrasi ekstrak daun sirih merah (<i>Piper crocatum</i>) yang dilakukan dengan metode maserasi kemudian diubah menjadi sediaan nanoemulgel berbahan dasar suspensi dengan ukuran 1-100 nm dengan konsentrasi 50%, 75%, dan 90%.	Rasio
2.	Uji pH	Uji pH digunakan untuk mengetahui pH sediaan menggunakan alat pHmeter Mettler Toledo dengan hasil ukur pH berupa angka. Hasil normal uji pH adalah yang mendekati atau berada diantara rentang pH mukosa	Rasio

	yaitu 6-7.
3. Uji Viskositas	Uji viskositas bertujuan Rasio untuk mengetahui nilai kekentalan suatu zat atau besarnya sediaan yang diukur menggunakan Viskometer Brookfield dengan hasil berupa angka dengan satuan cPs. Hasil normal uji viskositas berkisar antara 2.000-4.000 cPs.

3.5 Sampel Penelitian

3.5.1 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini merupakan sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocatum*) dalam varian konsentrasi yang terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu :

- a. Kelompok I : Kelompok perlakuan yang diberi nanoemulgel ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 50%.
- b. Kelompok II : Kelompok perlakuan yang diberi nanoemulgel ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 75%.
- c. Kelompok III : Kelompok perlakuan yang diberi nanoemulgel ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 90%.

3.5.2 Besar Sampel

Besar sampel minimum didapatkan dengan rumus *Federer* (Ihwah *et al.*, 2018) yaitu :

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

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

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

$$2r - 2 \geq 15$$

$$2r \geq 15 + 2$$

$$2r = 17$$

$$r = \frac{17}{2}$$

$$r = 8,5 \text{ dibulatkan menjadi } 9$$

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

$$= 3 \times 9 = 27.$$

Keterangan :

r = banyaknya sampel (pengulangan)

t = banyaknya perlakuan

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut maka jumlah sampel keseluruhan yang dibutuhkan dalam penelitian ini ada 27, yang mana jumlah kelompok perlakuan ada 3 macam 9 kelompok untuk konsentrasi 50% 9 kelompok untuk konsentrasi 70% dan 9 kelompok untuk konsentrasi 100%. Sampel ditambahkan 10% pada perhitungan (berjumlah 1) untuk antisipasi sampel rusak, sehingga masing-masing sampel berjumlah 10 setiap kelompok. Besar sampel ini digunakan sebagai acuan dilakukan pengulangan dalam penelitian ini.

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| a. Object glass | d. Spatula |
| b. Timbangan | e. Beker glass |
| c. pH meter Mettle Toledo | f. Viskometer Brookfield |

3.6.2 Bahan

- Aquadest
- Larutan KCL
- Sampel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsetransi 50%, 70%, dan 100%

3.7 Cara Penelitian

3.7.1 *Ethical clearance*

Mengajukan izin penelitian kepada Komite Tim Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2 Sterilisasi Alat

Sterilisasi adalah suatu proses membunuh segala bentuk kehidupan mikroorganisme yang ada pada sampel, alat-alat atau lingkungan tertentu. Sterilisasi alat dilakukan sebelum dilak tahap penelitian menggunakan autoklaf dengan suhu 121°C selama 15 menit. Kemudian

didiamkan hingga mencapai suhu kamar dan suhu kering sehingga alat penelitian dapat digunakan.

3.7.3 Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel

A. Uji pH

1. Bilas elektroda dengan aquadest sampai bersih
2. Keringkan elektroda dengan lap bersih atau tissue dengan tekstur lembut
3. Siapkan sediaan uji dalam beker glass (diamati pada suhu 40° dan disimpan selama 4 minggu)
4. Masukkan elektroda alat pH meter dan amati layar yang menunjukkan nilai pH larutan
5. Klik tombol read, catat nilai pH paling stabil yang terbaca oleh layar selama minimal 5 detik
6. Selalu bilas elektroda dengan aquadest sebelum digunakan untuk seri uji selanjutnya
7. Setelah selesai digunakan, bilas atau celupkan elektroda pada larutan KCl kemudian matikan dengan tombol off

(Danimayostu A. A. *et al.*, 2017)

B. Uji Viskositas

1. Pengukuran viskositas dilakukan terhadap sediaan sebanyak 100 mL gel dengan menggunakan viskometer Brookfield
2. Sediaan 100 mL dimasukkan ke dalam wadah berbentuk tabung lalu dipasang spindel

3. Spindel dicelupkan kedalam sediaan gel sampai terendam seluruh sediaan (pengukuran viskositas pada suhu 40° dan disimpan selama 4 minggu)
4. Viskometer Brookfield dinyalakan dan pastikan rotor dapat berputar pada kecepatan 60 rpm. Pada pengukuran viskositas dipilih satu kecepatan spindel dan percobaan dilakukan 1 kali
5. Diamati jarum penunjuk dari viskometer yang mengarah ke angka pada skala viskositas, lalu dicatat untuk angkanya

(Danimayostu A. A. *et al.*, 2017)

3.8 Tempat dan Waktu Penelitian

3.8.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Bionanoteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk pembuatan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dan pembuatan nanoemulgel. Uji pH dan uji viskositas akan dilakukan di Laboratorium Fisika dan Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.

3.8.2 Waktu Penelitian

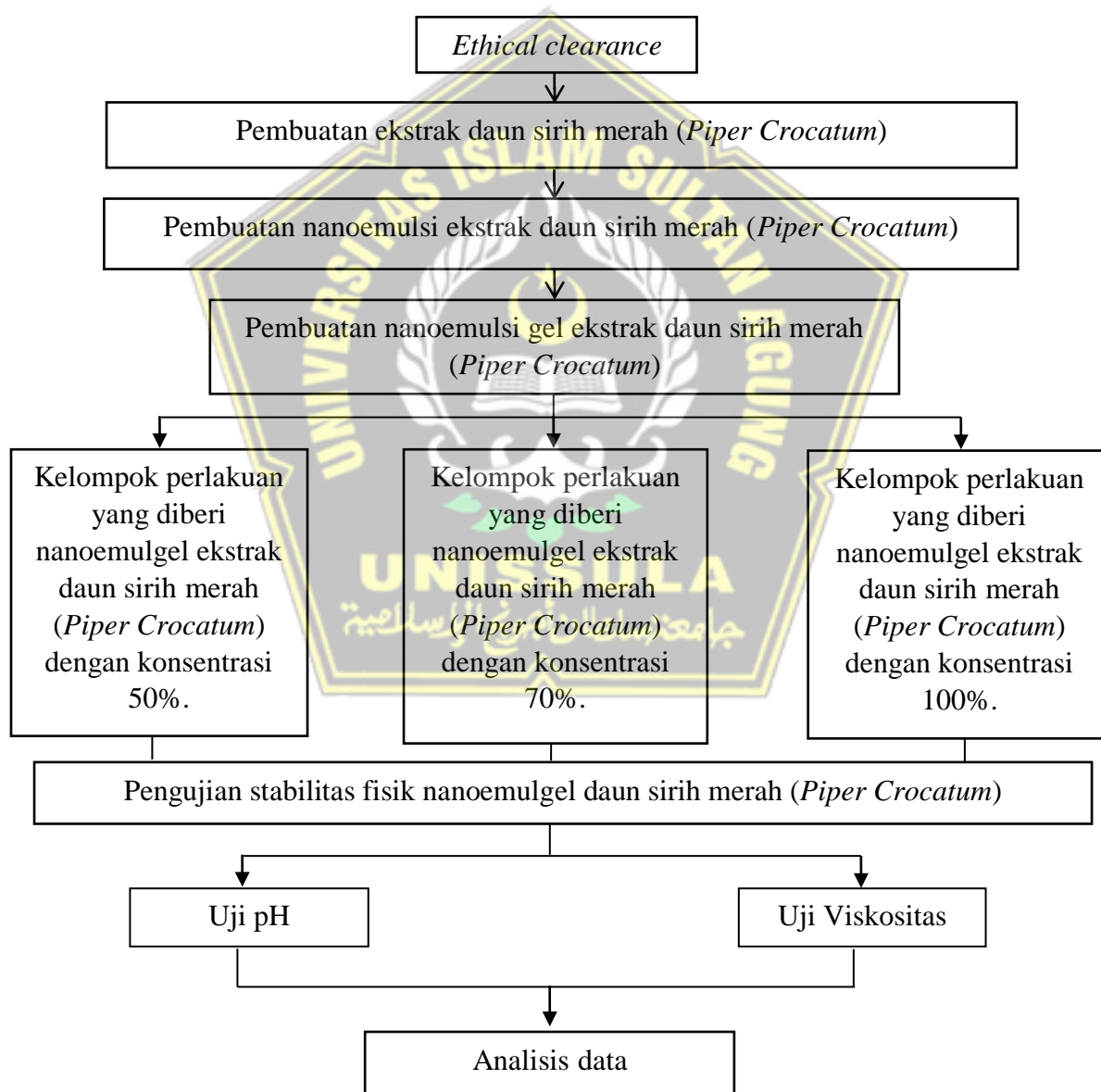
Penelitian akan dilakukan pada Bulan Januari-Februari 2021.

3.9 Analisis Hasil

Pada uji pH dan uji viskositas dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro Wilk*. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan *Levene's test*, apabila data terdistribusi normal dan mempunyai varians yang

sama lalu dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan uji *One Way Repeated Measures ANOVA* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan stabilitas fisik pada konsentrasi yang nanoemulgel daun sirih merah. Apabila data yang dihasilkan tidak terdistribusi normal dan atau tidak homogen maka digunakan uji non parametrik *Friedman*.

3.10 Skema alur penelitian



Bagan 3.1 Skema alur penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.2 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi formulasi sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap uji stabilitas fisik sediaan yaitu uji pH dan uji viskositas. Sampel penelitian berjumlah 30 sampel dari 3 jenis konsentrasi yang berbeda yaitu 50%, 75%, dan 90%. Sampel disimpan didalam *climatic chamber* dengan suhu 40⁰C selama 4 minggu.

Sampel dilakukan pengujian pH dan viskositas di hari ke 0 sebagai *baseline* dan selanjutnya dilakukan pengujian di hari ke 7, 14, 21, dan 28. Uji viskositas dilakukan menggunakan *viscometer* RION dengan rotor berukuran kecil yang dimasukkan ke dalam wadah berisi sampel nanoemulgel, kemudian diamati besaran angka cPas yang muncul pada layar. Uji pH pada sampel nanoemulgel dilakukan menggunakan alat pH meter dan elektroda yang sudah dibersihkan dengan aquadest setiap sebelum melakukan pengujian, kemudian mengamati angka pH yang keluar di layar dan dicatat.

Tabel 4.1 Hasil Uji Viskositas Nanoemulgel Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)

No	Konsentrasi	Hasil Uji Viskositas				
		Rerata Nilai (cPas)				
		Baseline	H+7	H+14	H+21	H+28
1.	50%	1300	1220	1230	1280	1260
2.	75%	1570	1500	1470	1460	1420
3.	90%	1270	1320	1370	1390	1330

Tabel 4.2 Hasil Uji pH Nanoemulgel Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)

No	Konsentrasi	Hasil Uji pH				
		Rerata Nilai (pH)				
		Baseline	H+7	H+14	H+21	H+28
1.	50%	4,79	4,77	4,77	4,78	4,78
2.	75%	4,65	4,61	4,61	4,64	4,63
3.	90%	4,77	4,71	4,72	4,72	4,72

Tabel 4.3 Uji Normalitas

Jenis uji	Konsentrasi	Nilai Sig. Saphiro-Wilk				
		baseline	hari+7	hari+14	hari+21	hari+28
Uji pH	50%	0.506 ^a	0.320 ^a	0.394 ^a	0.546 ^a	0.314 ^a
	75%	0.093 ^a	0.153 ^a	0.153 ^a	0.107 ^a	0.129 ^a
	90%	0.247 ^a	0.024	0.008	0.167 ^a	0.057 ^a
Uji viskositas	50%	0.137 ^a	0.149 ^a	0.243 ^a	0.225 ^a	0.030
	75%	0.155 ^a	0.011	0.353 ^a	0.351 ^a	0.225 ^a
	90%	0.102 ^a	0.149 ^a	0.111 ^a	0.359 ^a	0.016

^a nilai *p-value* > 0.05 artinya data terdistribusi normal

Berdasarkan data hasil yang didapatkan kemudian dilanjutkan dengan melakukan uji normalitas. Uji normalitas dilakukan dengan metode *Saphiro-Wilk* karena data sampel kurang dari 50 sampel. Pada Tabel 4.3 menunjukkan bahwa untuk uji pH dengan konsentrasi 50% dan 75% didapatkan nilai ($p > 0.05$) sehingga data tersebut terdistribusi normal dan dapat dilanjutkan dengan menggunakan uji *Repeated measure* dan *post-hoc Bonferroni*, sedangkan untuk uji pH konsentrasi 90% serta uji viskositas konsentrasi 50%, 75%, dan 90% memiliki nilai ($p < 0.05$) sehingga data tersebut tidak terdistribusi normal kemudian dapat dilanjutkan dengan uji *Friedman* dan *post-hoc Wilcoxon*.

Pada uji pH konsentrasi 50% dan 75% dilakukan uji *Repeated measure* dan pada konsentrasi 50% didapatkan nilai yang signifikan yaitu 0.100 ($P >$

0.05). Pada konsentrasi 75% memiliki hasil yang tidak signifikan yaitu 0.036 ($P > 0.05$), maka dapat dilanjutkan dengan uji *post hoc Bonferroni*. Pada uji pH konsentrasi 90% dilakukan uji non-parametrik yaitu uji *Friedman* dan didapatkan hasil yang tidak signifikan yaitu 0.026 ($P > 0.05$), kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc Wilcoxon*. Pada uji viskositas dengan konsentrasi 50%, 75%, dan 90% dilakukan uji non parametrik *Friedman* dan didapatkan ketiganya memiliki hasil yang signifikan yaitu 0.852 ($P > 0.05$), 0.296 ($P > 0.05$) dan 0.159 ($P > 0.05$).

Tabel 4.4 Nilai p post-hoc Bonferroni uji pH konsentrasi 75%

Waktu Penelitian	pH Baseline	pH Hari +7	pH Hari +14	pH Hari +21	pH Hari +28
Baseline	-	0.028 ^a	0.028	1.000	1.000
Hari +7	0.028	-	0.000 ^a	0.557	0.703
Hari +14	0.028	0.000	-	0.557 ^a	0.703
Hari +21	1.000	0.557	0.557	-	0.368 ^a
Hari +28	1.000 ^a	0.703	0.703	0.368	-

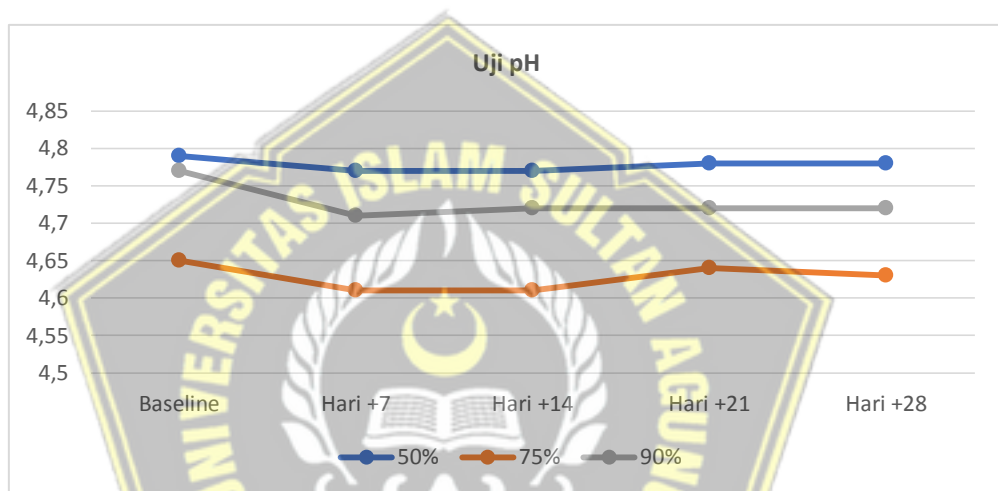
^aNilai Sig. ($P > 0.05$) merupakan nilai yang dibandingkan

Tabel 4.5 Nilai p post hoc Wilcoxon uji pH konsentrasi 90%

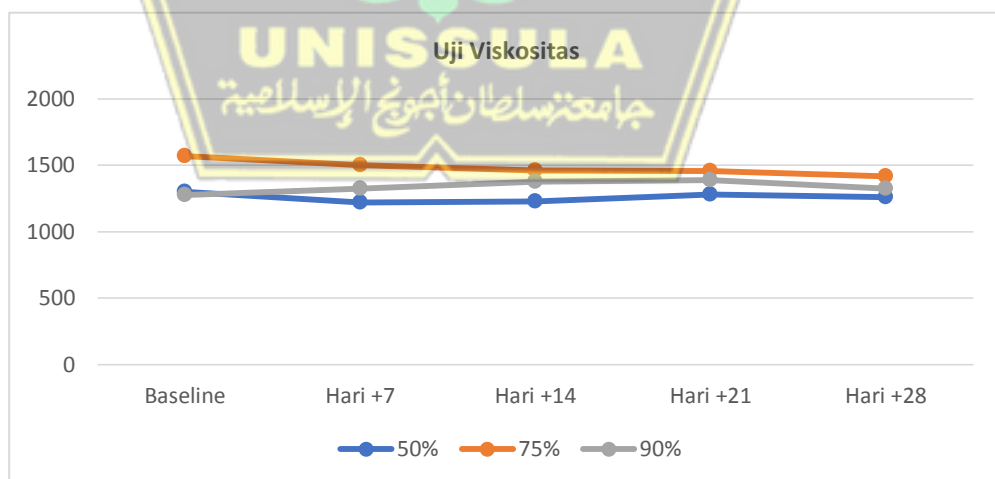
	pH Hari+7	pH Hari+14	pH Hari H+21	pH Hari H+28	pH Baseline
Baseline	0.092	-	-	-	-
pH Hari 7	-	0.157	-	-	-
pH Hari 14	-	-	0.461	-	-
pH Hari 21	-	-	-	0.854	-
pH Hari 28	-	-	-	-	0.083

Berdasarkan tabel 4.4 dapat dilihat bahwa pada nilai yang dibandingkan setiap hari pengujian memiliki nilai yang tidak signifikan pada hari ke 0 dengan hari ke 7 (*p-value* $0.028 < 0.05$) serta hari ke 7 dengan hari ke 14 (*p-value* $0.000 < 0.05$) maka H_0 ditolak, sehingga kesimpulan yang

didapatkan adalah terdapat perbedaan yang bermakna berdasarkan rata-rata stabilitas pH selama masa pengujian 28 hari. Pada tabel 4.5 dapat disimpulkan bahwa konsentrasi 90% memiliki nilai yang signifikan ($P > 0.05$) maka H_0 diterima, sehingga kesimpulan yang didapatkan adalah tidak ada perbedaan yang bermakna rata-rata stabilitas pH pada konsentrasi tersebut selama pengujian.



Gambar 4.1 Grafik uji pH selama 28 hari



Gambar 4.2 Grafik uji Viskositas selama 28 hari

Pada grafik perbandingan stabilitas pH gambar 4.1 terlihat bahwa konsentrasi 50% yang memiliki nilai $p\text{-value} > 0.05$ stabilitas pH nya cenderung lebih stabil diantara konsentrasi lain. Konsentrasi 90% juga memiliki stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan konsentrasi 75%, konsentrasi 75% terlihat mengalami perubahan lebih bermakna dibandingkan dua konsentrasi lain.

Perubahan viskositas pada setiap konsentrasi dapat dilihat pada Gambar 4.2 dimana setiap konsentrasi memiliki variasi nilai viskositas, konsentrasi 50% memiliki grafik yang lebih stabil diantara konsentrasi lainnya. Hal ini dipengaruhi oleh besaran konsentrasi *gelling agent*, karena semakin seimbang konsentrasinya semakin stabil viskositas sediaan. Pada konsentrasi 75% dan 90% sediaan menunjukkan adanya perubahan stabilitas yang kurang bermakna tetapi masih terhitung kurang stabil jika dibandingkan dengan konsentrasi 50%.

4.3 Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan uji stabilitas fisik pada suhu tinggi yaitu suhu 40°C selama 28 hari dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan konsentrasi terhadap kestabilan fisik sampel nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*). Pengamatan dilakukan pada hari pertama sediaan dimasukkan ke dalam *climatic chamber* sebagai *baseline* kemudian dilanjutkan setiap 1 minggu dimulai hari ke 7, hari ke 14, hari ke 21, dan hari ke 28.

Pengamatan terdiri atas uji pH dan uji viskositas pada variasi konsentrasi sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah. Uji pH dilakukan untuk menguji kesesuaian derajat keasaman sediaan nanoemulgel terhadap mukosa. Uji viskositas juga perlu dilakukan untuk melihat tingkat kekentalan sediaan. Ariani dan Wulandari (2016) menyatakan bahwa untuk mendapatkan formulasi nanoemulgel yang baik semua itu harus didukung oleh konsentasi minyak, surfaktan, ko-surfaktan, basis gel dengan rasio masing masing komponen, pH dan suhu penyimpanan, serta sifat fisikokimia obat. Sediaan gel diharapkan memiliki konsistensi, dan derajat keasaman yang sesuai dengan parameter kriteria.

Sediaan nanoemulgel dinyatakan stabil jika tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap hasil parameter yang diamati setiap 7 hari dengan p -value > 0.05 . Hasil pengamatan dari uji pH dan uji viskositas pada gambar grafik 4.1 dan 4.2 memperlihatkan bahwa sediaan yang paling mendekati stabil yaitu sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 50% karena garis pada grafik yang cenderung lebih lurus daripada garis yang dimiliki konsentrasi lain.

Penelitian Sayuti (2015) menunjukkan bahwa pada uji viskositas dan uji daya sebar terdapat perbedaan konsentrasi *gelling agent*, propilen glikol, dan senyawa lain. Penulis melakukan penelitian terhadap perbedaan konsentrasi ekstrak dan bahan tambahan gel terhadap stabilitas fisik sediaan, dengan hasil bahwa perbedaan konsentrasi tersebut mempengaruhi stabilitas fisik sediaan.

Dalam pembuatan nanoemulgel, ekstrak daun sirih merah berfungsi sebagai bahan aktif. *Carbopol 940* berfungsi sebagai *gelling agent* atau basis dari pembuatan gel. Bahan propilen glikol pada nanoemulgel digunakan sebagai *humectant* yang dapat mempertahankan penguapan air pada sediaan, sehingga dapat membantu keseimbangan stabilitas fisik nanoemulgel selama masa penyimpanan. Propilen glikol adalah humektan dan *stabilizer* yang memiliki kemampuan stabilitas fisik yang baik pada pH 3-6 (Hendradi *et al.*, 2013). Faktor penting yang berperan dalam kestabilan fisik sediaan nanoemulgel adalah *gelling agent* dan humektan (Fujiastuti and Sugihartini, 2015). *Gelling agent* dapat membentuk jaringan struktural penting dalam membantu mempertahankan stabilitas fisik nanoemulgel, sedangkan humektan berfungsi untuk menahan laju penguapan air dalam sediaan dan menyerap lembap (N.A. Sayuti, 2015).

Carbopol 940 merupakan *gelling agent* dengan stabilitas yang tinggi, mampu bertahan terhadap mikroba serta penggunaannya telah banyak tersebar dalam dunia farmasetika dan komestik. *Carbopol 940* memiliki efisiensi yang sangat baik dalam konsentrasi rendah tetapi respon viskositas yang dihasilkan signifikan, namun viskositas sediaan sangat bergantung pada jumlah konsentrasi *gelling agent* (Nakhil *et al.*, 2018). Metil paraben pada sediaan memiliki fungsi sebagai pengawet dalam mencegah kontaminasi mikroba untuk sediaan gel yang memiliki kandungan air yang tinggi (Sayuti N.A. 2015).

Evaluasi terhadap sifat fisik nanoemulgel dilakukan karena berpengaruh pada kenyamanan pemakaian sediaan. Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) merupakan bahan aktif dalam pembuatan nanoemulgel, karbopol 940 dipilih sebagai *gelling agent* karena memiliki stabilitas yang

dapat bertahan baik pada suasana asam maupun basa (pH 2-10) (Sayuti N.A. 2015).

Uji viskositas merupakan uji yang bertujuan untuk mengukur besar nilai viskositas atau kekentalan dari sediaan, dengan kata lain nilai ini menggambarkan tahanan atau sifat rheologi dari suatu cairan untuk mengalir (Mursal, I.D.K. *et al.*, 2019). Rentang nilai normal pada uji viskositas dengan viskometer RION adalah 1000-4000 cPas. Faktor-faktor yang memengaruhi viskositas suatu sediaan diantaranya pada saat pencampuran atau pembuatan sediaan, pemilihan bahan-bahan yang digunakan, dan ukuran partikel.

Gambar grafik 4.2 menunjukkan perbandingan nilai viskositas dari hari pertama sampai ke hari 28, ketiga konsentrasi tersebut mengalami perubahan stabilitas viskositas yang variatif. Pada hari ke 21 ketiga konsentrasi tersebut cenderung lebih stabil dari sebelumnya, dan pada hari terakhir ketiga sediaan mengalami penurunan stabilitas kembali. Sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan konsentrasi 50% memiliki garis grafik yang paling stabil jika dibandingkan diantara konsentrasi lainnya dilihat dari perubahan yang tidak terlalu banyak pada hari ke 14, 21, dan 28. Sediaan dengan konsentrasi 75% mengalami penurunan secara berkala sejak pengujian dari hari pertama sampai hari ke 28, dan konsentrasi 90% mengalami perubahan yang lebih besar sampai hari ke 28 jika dibandingkan dengan konsentrasi lainnya. Konsentrasi 75% dan 90% memiliki sediaan yang kurang stabil jika dibandingkan dengan konsentrasi 50%. Perbedaan nilai-nilai

tersebut merupakan akibat dari adanya variasi konsentrasi karbopol 940 dan TEA pada setiap konsentrasi.

Data pengujian viskositas nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) konsentrasi 50%, 75%, dan 90% menunjukkan bahwa ketiganya tidak memiliki perbedaan bermakna selama pengujian viskositas. Uji normalitas data ketiganya menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal ($p\text{-value} > 0.05$) sehingga untuk mengetahui kestabilan viskositas gel dilakukan analisa *Friedman* dan didapatkan $p\text{-value}$ konsentrasi 50% ($p\text{-value} 0.852 > 0.05$), konsentrasi 75% ($p\text{-value} 0.296 > 0.05$), serta konsentrasi 90% ($p\text{-value} 0.159 > 0.05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan viskositas dalam pengamatan setiap 7 hari sehingga dapat disimpulkan viskositas sediaan cenderung stabil selama penyimpanan 28 hari dalam suhu 40°C.

Sediaan nanoemulgel yang baik adalah yang memiliki konsistensi tidak terlalu padat dan tidak terlalu cair, hal ini berkaitan langsung dengan kemudahan penggunaan obat. Sediaan yang terlalu padat dapat menghambat pelepasan dan penetrasi zat aktif kedalam tubuh. Sediaan yang dapat diterima bukan berarti sediaan yang memiliki formula dengan viskositas paling tinggi ataupun yang paling rendah, tetapi sediaan yang memiliki kemampuan daya sebar yang baik (Imanto T. *et al.*, 2019). Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan melakukan uji daya sebar agar dapat melihat sifat rheologi dari masing-masing sediaan yang memiliki variasi konsentrasi.

Perubahan viskositas gel memiliki kaitan dengan perubahan pH karena dipengaruhi oleh peningkatan suhu, suhu akan mengurangi adanya gaya yang

dihasilkan antar atom dengan memperbesar jarak ikatan atom dan menyebabkan viskositas menurun. Konsentrasi ikatan polimer pada sediaan nanoemulgel yang terbentuk dapat meningkat apabila berada dalam pH netral, afinitas pelarut terhadap ikatan polimer dapat membantu meningkatkan pembentukan jaringan gel. Dengan meningkatnya struktur jaringan polimer, maka viskositas sediaan akan meningkat dan menjadi lebih stabil (Irianto *et al.*, 2020).

Peningkatan dan perubahan viskositas formulasi nanoemulgel terjadi seiring dengan tingginya konsentrasi *gelling agent* dan adanya asosiasi molekuler dengan cairan sehingga terjadi peningkatan jumlah rantai polimer dengan berat molekul tinggi per unit volume serta meningkatnya interaksi antar rantai dalam gel (Mohan *et al.*, 2020). Kualitas viskositas pada basis gel Carbopol 940 dapat bereaksi secara maksimal pada nilai pH 7,7.

Faktor lain yang bisa menyebabkan turunnya viskositas sediaan adalah setelah dilakukan penyimpanan selama 28 hari semua formulasi dapat mengalami penurunan stabilitas yang mengakibatkan terjadinya gangguan berupa sineresis yaitu kontraksi gel yang menyebabkan molekul air terlepas dari dalam matriks gel, kemudian terbentuk 2 fase yang dapat mengakibatkan penurunan viskositas (Ariani dan Wulandari, 2016).

Uji pH merupakan pengukuran yang dilakukan terhadap pH sebagai parameter sifat fisikokimia sebuah zat penting yang berasal dari sediaan gel karena berkaitan dengan efektivitas zat aktif, kestabilan zat aktif pada gel, dan kenyamanan saat diaplikasikan pada kulit maupun mukosa (Slamet, *et al.*,

2020). Perubahan pH pada sediaan memiliki hubungan dengan perubahan viskositas pada sediaan. Berdasarkan penelitian Irianto, *et al.*, (2020) sediaan yang memiliki kondisi asam berpotensi menurunkan efektivitas dari karbopol sehingga menyebabkan sediaan menjadi lebih encer, selain itu sediaan nanoemulgel tidak dapat menahan suhu panas pada saat penyimpanan sehingga suhu penyimpanan adalah hal yang harus diperhatikan.

Sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) sudah memiliki pH yang rendah sejak hari pertama dilakukan pengujian dan terus menurun sampai hari ke 28 dilakukan pengujian.

Pada grafik nilai pH gambar 4.1 dapat diamati bahwa nilai parameter pH memiliki variasi pada setiap konsentrasi. Perbandingan nilai pH dari gambar grafik 4.1 menunjukkan sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) konsentrasi 50% merupakan konsentrasi yang paling stabil dilihat dari garis yang lebih mendekati lurus jika dibandingkan dengan konsentrasi lainnya. Konsentrasi 75% dan 90% mengalami perubahan naik turun kestabilan pH pada setiap minggu pengecekannya. Hal ini terjadi karena perbedaan komposisi karbopol 940 dan TEA pada kedua konsentrasi, tingginya kadar senyawa fenol pada ekstrak daun sirih merah di konsentrasi tersebut, alat ukur yang terlalu sensitif, terlalu lama membuka tutup sediaan, dan penambahan pengawet (*metil paraben*) yang kurang sehingga membuat bakteri dapat tumbuh dengan lebih cepat dan membuat suasana menjadi lebih asam serta menurunkan pH.

Data pengujian pH nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) konsentrasi 50% tidak menunjukkan adanya perubahan bermakna selama pengujian pH, sedangkan konsentrasi 75% dan 90% menunjukkan adanya perubahan bermakna selama pengujian pH. Uji normalitas data pH dengan konsentrasi 50% dan 75% ($p > 0.05$) sehingga kedua data tersebut terdistribusi normal dan dilanjutkan dengan analisa *repeated measured*, kemudian untuk pH konsentrasi 90% memiliki nilai ($p < 0.05$) sehingga data tidak terdistribusi normal dan dilanjutkan dengan uji *Friedman*.

Hasil uji hipotesis data uji pH konsentrasi 50% memiliki hasil ($p\text{-value}$ $0.100 > 0.05$) dapat disimpulkan bahwa konsentrasi ini merupakan sediaan yang stabil. Hasil uji hipotesis data uji pH konsentrasi 75% memiliki ($p\text{-value}$ $0.036 < 0.05$), maka perlu dilanjutkan dengan uji *post-hoc Bonferroni* dan didapatkan hasil ($p < 0.05$) sehingga terdapat perbedaan rata-rata stabilitas selama masa pengujian 28 hari. Hasil uji hipotesis data uji pH konsentrasi 90% memiliki ($p\text{-value}$ $0.026 < 0.05$), perlu dilanjutkan dengan uji *post-hoc Wilcoxon* dan memiliki hasil signifikan dengan ($p > 0.05$) sehingga tidak terdapat perbedaan rata-rata stabilitas pH selama masa pengujian 28 hari.

Sediaan nanoemulgel pada penelitian ini menggunakan basis emulsi *oil in water* dan menggunakan *gelling agent* berupa Carbopol 940 (Nurdianti, 2018). Carbopol 940 merupakan *gelling agent* yang bersifat mudah terdispersi didalam air serta dapat memberikan kekerasan atau kekentalan pada sediaan. Carbopol 940 memiliki tingkat pH yang rendah yaitu 3 sehingga untuk penggunaannya diperlukan penambahan bahan basa tertentu untuk

menyeimbangi asam. Penetralkan dalam sediaan dapat menghasilkan adanya gaya tolak menolak pada gugus COO^- sehingga struktur pada nanoemulgel menjadi lebih rigid kemudian dapat meningkatkan viskositas sediaan (Mursal, I.L.P. *et al.*, 2019).

Daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki kandungan senyawa fitokimia dan kimia yang memiliki sifat anti jamur sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri diantaranya adalah fenol, minyak atsiri, eugenol dan lain sebagainya. Minyak atsiri pada daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki tingkat keasaman yang cukup rendah yaitu berkisar antara 3,9 - 5,3 (Nisa, G.K. *et al.*, 2014). Derajat keasaman (pH) memiliki peran dalam meningkatkan integritas gigi dengan membantu remineralisasi gigi, sehingga adanya penurunan derajat keasaman (pH) yang disebabkan oleh sediaan dapat mengakibatkan terjadinya deminerasisasi pada gigi dan memudahkan kecepatan pertumbuhan bakteri asidogenik seperti *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus* (Suratri M.A.L *et al.*, 2017).

TEA dipilih menjadi penetral keasaman pada sediaan karena memiliki pH 10,5 dan dapat mempengaruhi pH Carbopol 940. TEA perlu diukur konsentrasinya agar dapat menyeimbangi Carbopol 940, karena pada konsentrasi yang sama dapat menyebabkan pH sediaan gel dan Carbopol 940 menjadi lebih asam (Irianto, I.D.K *et al.*, 2020).

Kondisi asam pada sediaan dapat mengakibatkan penurunan efektivitas dari karbopol sehingga konsistensi sediaan akan menjadi lebih encer. Perubahan nilai derajat keasaman (pH) pada sediaan selama waktu

penyimpanan menandakan bahwa sediaan memiliki kestabilan yang kurang baik, sediaan yang kurang stabil dapat mengakibatkan kerusakan pada efektivitas sediaan. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi perubahan pH pada sediaan seperti suhu penyimpanan yang dapat mengakibatkan kenaikan kadar asam atau basa, sinar cahaya luar dapat menjadi katalis dari reaksi oksidasi sehingga bisa mempercepat reaksi tersebut dengan cara mengubah energi menjadi gelombang reaktif terhadap oksidasi, dan juga kandungan atau senyawa aktif daun sirih merah (*Piper crocatum*) yaitu senyawa fenol yang dapat menurunkan kadar pH pada sediaan (Dewi D.R.N. *et al.*, 2018).

Sediaan nanoemulgel daun sirih merah (*Piper crocatum*) diuji dengan penggunaan suhu yang cukup tinggi dan juga kurangnya penggunaan pengawet pada gel yaitu metil paraben yang dapat membantu menghambat pertumbuhan bakteri sehingga menyebabkan suasana menjadi asam.

Ketentuan menurut SNI nomor 16-4399-1996 pada sediaan obat topikal pH tentunya menyesuaikan pH mukosa dan kulit, apabila terlalu asam dapat mengiritasi dan apabila terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik. Selama penyimpanan 28 hari pada *Climatic chamber* terjadi penurunan kadar asam yang disebabkan karena sediaan mengalami hidrolisis kation dari TEA (trienatolamin) sebagai basa lemah yang berfungsi menghasilkan H⁺ sehingga pH sediaan menjadi asam (Pertiwi, D. *et al.*, 2020).

Penelitian uji stabilitas fisik pada sediaan nanoemulgel daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki beberapa hambatan diantara lain adalah wadah penyimpanan sediaan gel kurang kedap udara sehingga memungkinkan

terjadi reaksi penguapan air pada sediaan yang mempengaruhi pH dan viskositas, wadah yang digunakan untuk sediaan bening transparan sehingga sediaan didalam botol dapat ter ekspos sinar matahari dan mampu mempengaruhi nilai pH sediaan. Solusinya untuk sementara waktu sebelum dilakukan uji stabilitas sampai selesai, sediaan disimpan di tempat yang minim sinar matahari dan ketika membuka tutup wadah penyimpanan tidak boleh terlalu lama.

Hasil penelitian dapat lebih baik jika didiskusikan juga dengan ahli farmasi. Solusinya peneliti membaca dan membandingkan beberapa jurnal penelitian yang memiliki kaitan dengan penelitian ini.

Uji determinasi perlu dilakukan sebelum melakukan maserasi ekstrak dan sebelum dilakukan penelitian uji stabilitas terhadap sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan tujuan untuk memastikan nama atau jenis tumbuhan yang dipakai secara spesifik. Nanoemulgel daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki batas efektivitas waktu sediaan yang tidak terlalu lama, sehingga untuk pengujian stabilitas fisik dilakukan dalam kurun waktu 28 hari.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Hasil penelitian mengenai pengaruh variasi konsentrasi terhadap uji stabilitas fisik formulasi sediaan nanoemulgel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh dari variasi konsentrasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap stabilitas fisik sediaan, terutama pada uji pH dan uji viskositas. Konsentrasi yang dinyatakan paling stabil jika dibandingkan dengan seluruh konsentrasi selama pengujian adalah konsentrasi 50%.

5.2 Saran

Saran penulis terkait penelitian yang perlu dilakukan adalah :

- 5.2.1 Perlu diperhatikan kembali mengenai wadah penyimpanan sediaan dan juga penggunaan humectant TEA sebagai penghambat laju penguapan air dan penyeimbang keasaman agar tidak merubah konsistensi dan pH nanoemulgel
- 5.2.2 Perlu dilakukan uji stabilitas fisik lainnya seperti uji daya sebar, uji daya lekat, uji organoleptis, dan lain lain karena satu sama lain memiliki keterkaitan
- 5.2.3 Perlu dikonsultasikan bersama dengan ahli laborat farmasi mengenai *gelling agent* yang dapat menahan konsentrasi tinggi dari ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*)

- 5.2.4 Perlu dilakukan uji stabilitas lain seperti uji stabilitas kimia yang sesuai dengan standar ketentuan dari farmakope Indonesia edisi terbaru
- 5.2.5 Perlu dilakukan uji determinasi sebelum melakukan maserasi untuk memastikan jenis tumbuhan yang digunakan secara spesifik



DAFTAR PUSTAKA

- Aashigari, S. *et al.* (2014) 'Stability Studies Of Pharmaceutical Products', *World Journal of Pharmaceutical Research*, 13(January), p. 15. doi: 10.20959/wjpr20191-13872.
- Ariani, L. W. and Wulandari (2016) 'Stabilitas Fisik Nanogel Minyak Zaitun (*Olea europaeae* L.)', *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, pp. 101–108.
- Bajaj, S. and Singla, D. (2018) 'Stability Testing of Pharmaceutical Products', (March 2012). doi: 10.7324/JAPS.2012.2322.
- Carranza's, N. and (2019) *Clinical Periodontology*. 13th edn. Edited by F. Fermin A. Carranza, Dr Odont. Elsevier, Inc.
- Chellapa, P. *et al.* (2015) 'Nanoemulsion and Nanoemulgel as a Topical Formulation', *IOSR Journal Of Pharmacy*, 5(10), pp. 43–47.
- Damayanti, H., Wikarsa, S. and Jafar, G. (2019) 'Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana* L.)', *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(3), pp. 166–176. doi: 10.33759/jrki.v1i3.53.
- Danimayostu, A. A. (2017) 'Pengaruh Penggunaan Pati Kentang (*Solanum tuberosum*) Termodifikasi Asetilasi-Oksidasi Sebagai Gelling Agent Terhadap Stabilitas Gel Natrium Diklofenak', *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(1), pp. 25–32. doi: 10.21776/ub.pji.2017.003.01.4.
- Dewi, D. R. N. *et al.* (2018) 'Pengaruh pH terhadap Lamanya Penyimpanan Sediaan Ekstrak Daun Seligi dan Eugenol dari Minyak Daun Cengkeh Sebagai Obat Antinyeri', *Prosiding Seminar Nasional dan Teknologi*, 1(1), pp. 97–100.
- Dhana Rizkita, A. *et al.* (2017) 'Indonesian Journal of Chemical Science Isolasi dan Uji Antibakteri Minyak Daun Sirih Hijau dan Merah terhadap *Streptococcus mutans*', *J. Chem. Sci*, 6(3).
- Diah, D., Widodorini, T. and Nugraheni, N. E. (2018) 'Perbedaan Angka Kejadian

- Gingivitis Antara Usia Pra-Pubertas Dan Pubertas Di Kota Malang', *E-Prodenta Journal of Dentistry*, 02(01), pp. 108–115. doi: 10.21776/ub.eprodenta.2018.002.01.2.
- Egi, M., Soegiharto, G. S. and Evacuasiany, E. (2019) 'Efek Berkumur Sari Buah Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) Terhadap Indeks Plak Gigi', *SONDE (Sound of Dentistry)*, 3(2), pp. 70–84. doi: 10.28932/sod.v3i2.1784.
- Fadlilah, M. (2015) 'Benefit of Red Betel (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav .) As Antibiotics', *Journal Majority*, 4(3), p. 5.
- Fatmawati, D. W. A. (2014) 'Hubungan Biofilm *Streptococcus Mutans* Terhadap Resiko Terjadinya Karies Gigi', 3(3), pp. 127–130. doi: 10.1249/MSS.0000000000000148.
- Hajrah, H. *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.
- Hendradi, E. *et al.* (2013) 'Pengaruh Gliserin Dan Propilenglikol Terhadap Karakteristik Fisik , Kimia Dan Spf Sediaan Krim Tipe O / W Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao* L .)', 2(1).
- Ihwah, A. *et al.* (2018) 'Comparative study between Federer and Gomez method for number of replication in complete randomized design using simulation: Study of Areca Palm (*Areca catechu*) as organic waste for producing handicraft paper', *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 131(1). doi: 10.1088/1755-1315/131/1/012049.
- Iin Lidia Putama Mursal, Anggun Hari Kusumawati and Devi Hartianti Puspasari (2019) 'Pengaruh Variasi Konsentrasi Gelling Agent Carbopol 940 Terhadap Sifat Fisik Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum Sanctum* L.)', *Pharma Xplore : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(1), pp. 268–277. doi: 10.36805/farmasi.v4i1.617.
- Imanto, T., Prasetiawan, R. and Wikantyasning, E. R. (2019) 'Formulation and

Characterization of Nanoemulgel Containing Aloe Vera L. Powder', *Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), pp. 28–37. Available at: <http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon>.

Irianto, I. D. K., Purwanto, P. and Mardan, M. T. (2020) 'Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi', *Majalah Farmaseutik*, 16(2), p. 202. doi: 10.22146/farmaseutik.v16i2.53793.

Ismail, A. *et al.* (2014) 'Perbedaan Efektivitas Antara Pemberian Secara Sistemik Ciprofloksasin Dan Amoksisilin Setelah Scaling & Root Planing Pada Periodontitis Kronis Penderita Hipertensi Tinjauan pada Probing Depth, Bleeding on Probing, dan Clinical Attachment Level', 5(4), pp. 323–328.

Jakubovics, N. S. *et al.* (2021) 'The dental plaque biofilm matrix', *Periodontology* 2000, 86(1), pp. 32–56. doi: 10.1111/prd.12361.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) 'Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar', *Kementerian Kesehatan RI*, pp. 1–582.

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G. and Papapanou, P. N. (2017) 'Periodontal diseases', *Nature Reviews Disease Primers*, 3(June), pp. 1–14. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.

Kumar Yadalam, P. *et al.* (2021) 'Nanodrug Delivery Systems in Periodontics', *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 11(1), pp. 5–9. doi: 10.5530/ijpi.2021.1.2.

Lely, M. A. (2017) 'Pengaruh (pH) Saliva terhadap Terjadinya Karies Gigi pada Anak Usia Prasekolah', *Buletin Penelitian Kesehatan*, 45(4), pp. 241–248. doi: 10.22435/bpk.v45i4.6247.241-248.

Mandal, A. *et al.* (2019) 'New Dimensions in Mechanical Plaque Control: An Overview', *Indian Journal of Dental Sciences*, 11(2), pp. 10-13
Kaur, S. *et al.* (2019) 'Clinical and Radiogra. doi: 10.4103/IJDS.IJDS.

- Mawaddah, N., Arbianti, K. and W, N. R. (2017) 'Perbedaan Indeks Kebutuhan Perawatan Periodontal (Cpitr) Anak Normal Dan Anak Tunarungu', *ODONTO : Dental Journal*, 4(1), p. 44. doi: 10.30659/odj.4.1.44-49.
- Mohan, R. *et al.* (2020) 'Evaluation of gelling behavior of natural gums and their formulation prospects', *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54(4), pp. 1016–1023. doi: 10.5530/ijper.54.4.195.
- N.A. Sayuti (2015) 'Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.)', *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), pp. 74–82.
- Nakhil, U. *et al.* (2018) 'Uji Stabilitas dan Penentuan Formula Optimum pada Gel Madam "Gel Ekstrak Daun Adam Hawa (*Rheo Discolor*) sebagai Gel Antiinflamasi" untuk Penelitian Lanjutan', *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*, 3, pp. 14–24.
- Narang, J. and Narang, R. (2017) 'Emerging role of nanoemulsions in oral health management', *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 7(1), p. 1. doi: 10.4103/jphi.jphi_32_16.
- Ningsi, S., Leboe, D. and Armaya, S. (2016) 'Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Daun Binahong (*Androdera cordifolia*)', 4(1), pp. 21–27.
- Nisa, Ghallisa Khoirun, Nugroho, W. A. and Hendrawan, Y. (2014) 'Ekstraksi Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Dengan Metode Microwave Assisted Extraction (MAE)', *Jurnal Bioproses Komoditas Tropis*, 2(1), pp. 72–78. Available at: <https://doi.org/10.22302/iribb.jur.mp.v87i1.295>.
- Nurdianti, L. (2018) 'Evaluasi Sediaan Emulgel Anti Jerawat Tea Tree (*Melaleuca Alternifolia*) Oil Dengan Menggunakan HPMC Sebagai Gelling Agent', *Journal of Pharmacopolium*, 1(1), pp. 23–31. doi: 10.36465/jop.v1i1.392.
- Pertiwi, D., Desnita, R. and Luliana, S. (2020) 'Pengaruh pH Terhadap Stabilitas Alpha Arbutin dalam Gel Niosom', *Majalah Farmaseutik*, 16(1), p. 91. doi:

10.22146/farmaseutik.v16i1.49446.

- Pratiwi, I. and Suswati, I. (2012) 'Efek Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper Crocatum Ruiz & Pav)', *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*, 8(1), pp. 1–5.
- Puspita, P. J., Safithri, M. and Sugiharti, N. P. (2019) 'Antibacterial Activities of Sirih Merah (*Piper crocatum*) Leaf Extracts', *Current Biochemistry*, 5(3), pp. 1–10. doi: 10.29244/cb.5.3.1-10.
- Rahayu, C. *et al.* (2020) Rebusan Daun Sirih Hijau (Piper Betle', 1(1), pp. 27–33.
- Ramadhani, Z. F., Putri, D. K. T. and Cholil (2014) 'Prevalensi Penyakit Periodontal Pada Perokok Di Lingkungan Batalyon Infanteri 621/Manuntung Barabai Hulu Sungai Tengah', *Dentino jurnal kedokteran gigi*, II(2), p. 116.
- Rao, G. and Goyal, A. (2016) 'Development of stability indicating studies for pharmaceutical products: an innovative step', *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 3(3), p. 110. doi: 10.5958/2394-2797.2016.00017.4.
- Senjaya, A. A. (2014) 'Buah Dapat Menyebabkan Gigi Karies', *Jurnal Ilmu Gizi*, 5(1), pp. 15–21.
- Sidiqa, A., Jenderal, U. and Yani, A. (2018) 'Efektifitas Gel Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Pada Perawatan Periodontitis Kronis', (February). doi: 10.26874/kjif.v5i1.81.
- Sidiqa, A. N. and Herryawan, H. (2017) 'Efektifitas Gel Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Pada Perawatan Periodontitis Kronis', *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(1), pp. 1–6. doi: 10.26874/kjif.v5i1.81.
- Simões, A. *et al.* (2020) 'Rheology by design: A regulatory tutorial for analytical method validation', *Pharmaceutics*, 12(9), pp. 1–27. doi: 10.3390/pharmaceutics12090820.

- Singh, P. D. A. K. and Saxena, D. A. (2015) 'The periodontal abscess: A review', *Journal of Clinical Periodontology*, 27(6), pp. 377–386. doi: 10.1034/j.1600-051x.2000.027006377.x.
- Slamet, S., Anggun, B. D. and Pambudi, D. B. (2020) 'Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera Lamk.*)', *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 13(2), pp. 115–122. doi: 10.48144/jiks.v13i2.260.
- Soleha, T. U., Carolina, N. and Kurniawan, S. W. (2015) 'The Inhibition Test of Red Betel Leaves (*Piper crocatum*) Towards *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhi*', *Majority*, 4(5), pp. 117–122.
- Sullivan, J. E. (2014) 'Periodontal abscess', in *Rosen and Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult: Fifth Edition*, p. 6. doi: 10.5005/jp/books/13037_24.
- Sumayyah, S. and Nada, S. (2017) 'Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Samping', *Majalah Farmasetika*, 2(5), pp. 1–4.
- Tambunan, S. and Sulaiman, T. N. S. (2018) 'Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh dengan Basis HPMC dan Karbopol Gel', *Majalah Farmaseutik*, 14(2), pp. 87–95.
- Trecya Fujiastuti and Sugihartini, N. (2015) 'Sifat Fisik Dan Daya Iritasi Gel Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella Asiatica L.*) Dengan Variasi Jenis Gelling Agent', *Neuroimaging Pharmacopoeia*, 12(01), pp. 87–90. doi: 10.1007/978-3-319-12715-6_10.
- Wolf, H. E., H., E. M. & K. and Hassel, T. M. (2004) *Color Atlas of Dental Medicine*. 3rd edn. Edited by S. B. L. and M. S. Tonetti. New York.
- Zulfa, L. and Mustaqimah, D. N. (2017) 'Terapi periodontal non-bedah Non-surgical periodontal therapy', *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 10(1), p. 36. doi: 10.15562/jdmfs.v10i1.250.