

**FORMULASI SEDIAAN OBAT KUMUR EKSTRAK DAUN BIDARA
(*Ziziphus mauritiana* Lam.) SEBAGAI ANTIJAMUR *Candida albicans*
PENYEBAB SARIAWAN**

SKRIPSI

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Farmasi



Oleh:

SALMA TAZKIATULMILLA

NIM: 16.0605.0021

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG**

2020

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit gigi dan mulut merupakan salah satu masalah kesehatan yang banyak dikeluhkan oleh masyarakat karena dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Masalah mulut yang sering muncul adalah bau mulut, infeksi mulut, dan sariawan (Putri dkk., 2018; Rachma, 2010). Sariawan atau dengan istilah lain, yaitu *apthae* atau *cancer sores*, merupakan suatu lesi ulserasi yang terjadi secara kambuhan pada mukosa mulut (Sulistiani dkk., 2017).

Prevalensi kejadian sariawan pada populasi umum sebesar 20% (Noviana dkk., 2018). Berdasarkan jenis kelamin sariawan lebih sering terjadi pada perempuan, yaitu dengan prevalensi sebesar 55,4% dibandingkan laki-laki dengan prevalensi sebesar 44,6% (Sulistiani dkk, 2017). Sariawan merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya infeksi yang paling sering disebabkan oleh jamur *Candida albicans* (Erawati dkk., 2013). Jamur ini adalah salah satu jamur yang bersifat patogen jika jumlahnya berlebihan.

Pencegahan timbulnya mikroorganisme dapat dilakukan dengan memberikan antijamur yang dikemas dalam bentuk sediaan obat kumur (Handayani dkk., 2017). Obat kumur merupakan sediaan larutan yang diencerkan, untuk digunakan sebagai pencegahan atau pengobatan infeksi (Lukas, 2012). Penggunaan sediaan ini sangat efektif karena memiliki kemampuan menjangkau tempat yang sulit dibersihkan dengan sikat gigi (Kono dkk., 2018). Salah satu keuntungan obat kumur yaitu, praktis dan mudah dibawa kemana, selain itu

sediaan bermanfaat, untuk menyegarkan mulut, menghilangkan bau mulut sampai mengurangi pembentukan plak atau karies pada gigi (Anastasia & Tandah, 2017).

Saat ini mulai dikembangkan pembuatan obat berbahan alami (*herbal medicine*) sebagai alternatif agen antijamur (Febriani, 2014). Salah satu tanaman yang digunakan adalah daun bidara, dalam kehidupan sehari-hari daun bidara digunakan sebagai obat sariawan, infeksi saluran kemih, dan diare (Taufiq, 2017). Hasil pemeriksaan kandungan kimia daun bidara mengandung golongan senyawa alkaloid, fenol, flavonoid, kuercetin, rutin, dan terpenoid (Jannah, 2018). Golongan terbesar yang ada pada senyawa fenol adalah golongan flavonoid, dimana senyawa ini dapat bersifat fungistatik atau antijamur (Rahayu, 2013).

Berdasarkan penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* pada konsentrasi dan zona hambat sebagai berikut 1% b/v (26,5 mm), 3% b/v (28,83 mm), dan 9% b/v (34,83 mm) (Taufiq, 2017). Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin melakukan formulasi terhadap obat kumur yang mengandung ekstrak daun bidara sebagai antijamur terhadap salah satu penyebab sariawan, yaitu jamur *Candida albicans* dengan tujuan mengetahui aktivitas antijamur tersebut, mencari formula yang baik dan dilakukan uji aktivitas antijamur.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana sifat fisik sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.)?
2. Bagaimana aktivitas antijamur formula sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) terhadap jamur *Candida albicans*?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui sifat fisik sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.).
2. Untuk mengetahui aktivitas antijamur formula sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) menggunakan metode sumuran dengan jamur *Candida albicans*.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi dalam bidang penelitian formulasi sediaan obat kumur sebagai antijamur pada sariawan dari ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) dan dapat dijadikan tambahan keustakaan dalam pengembangan penelitian selanjutnya.

2. Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan kajian dan tambahan keustakaan terhadap teori yang telah diperoleh mahasiswa selama melakukan penelitian tentang formulasi sediaan obat kumur ekstrak

daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) dan uji aktivitas antijamur pada *Candida albicans* penyebab sariawan.

3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai pemanfaatan daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) dalam rangka mengembangkan produk obat-obatan tradisional untuk mengobati sariawan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Tanaman

Keanekaragaman hayati yang ada di bumi ini bukan hanya digunakan sebagai bahan pangan atau hanya dinikmati keindahannya saja melainkan sebagai bahan untuk pengobatan. Khususnya Indonesia yang kaya akan berbagai jenis tumbuhan yang secara empiris banyak dimanfaatkan sebagai obat. Indonesia memiliki keanekaragaman tumbuhan yang secara empiris banyak digunakan sebagai obat. Bidara merupakan tumbuhan yang hidup di Indonesia dan memiliki potensi untuk pengobatan (Kusriani dkk., 2011).

Tanaman bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) merupakan sejenis pohon kecil penghasil buah yang banyak tumbuh di kawasan tandus. Tanaman ini dikenal dengan nama yang berbeda disetiap negara diantaranya seperti *epal siam* dan *jujub* (Malaysia); *manzanitas* (Filipina); *zee-pen* (Burma); *putrea* (Kemboja); *than* (Laos); *phutsaa, ma tan* (Thailand); *tao, tao nhuc* (Vietnam). Dalam bahasa Inggris, tanaman ini dikenal sebagai *Jujube, Indian Jujube, Indian plum, Chinese apple* atau *Jujubier* dalam bahasa Perancis (Ahmad dkk., 2018).

Tanaman bidara merupakan tumbuhan asal Selatan Asia dan Utara Afrika. Tanaman ini telah berkembang dari kawasan tropika Afrika sampai wilayah yang luas di Algeria, Tunisia, Libya, Mesir, Uganda, dan Kenya (Afrika); Afghanistan, Pakistan, India Utara, Nepal, Bangladesh, Selatan China, Vietnam, Thailand, Semenanjung Malaysia, Indonesia hingga ke Australia. Seterusnya meluas ke kawasan Pasifik dan tempat-tempat lain (Ahmad dkk., 2018).



Gambar 1. Tumbuhan daun bidara
(Sumber : <https://bit.ly/3cmsheA>)

1. Klasifikasi Tumbuhan

Klasifikasi ilmiah tanaman bidara adalah (Ahmad dkk., 2018):

Kingdom : *Plantae*,
Divisio : *Magnoliophyta*,
Kelas : *Magnoliopsida*,
Ordo : *Rosales*,
Familia : *Rhamnaceae*,
Genus : *Ziziphus*
Spesies : *Ziziphus mauritiana* Lam.

2. Morfologi Tumbuhan

Bidara merupakan salah satu semak atau pohon berduri dengan tinggi mencapai 15 m, diameter batang kurang lebih 40 cm. Kulit batang berwarna abu-abu gelap atau hitam, pecah-pecah tidak beraturan. Daun memiliki panjang 4-6 cm dan lebar 2,5- 4,5 cm. Tangkai daun memiliki bulu dan pada pinggiran daun terdapat gigi yang sangat halus. Bidara juga mempunyai buah berbiji satu, bulat seperti bulat telur, ukuran kira-kira 6x4 cm, dan berwarna

kekuningan sampai kemerahan atau kehitaman daging buah putih, renyah, agak asam hingga manis (Jannah, 2018).

Bidara tumbuh liar di bagian pulau Jawa dan Bali pada ketinggian di bawah 400 meter dari permukaan laut. Tanaman ini tumbuh pada daerah dengan suhu ekstrim dan tumbuh subur pada daerah dengan kondisi kering.

3. Kandungan Kimia Tumbuhan

Tanaman bidara mengandung berbagai senyawa seperti pektin A, glikosida saponin, alkaloid, asam triterpenoat, flavonoid dan lipid. Bidara mengandung asam triterpenoat seperti asam kolubrinat, asam alpitolat, 3-O-trans-p- kumaroilmaslinat, asam oleanolat, asam betulonat, asam oleanonat, asam zizyberenolat dan asam betulinat. Penelitian lain oleh Sivansakari mengenai aktivitas antimikroba daun dan buah bidara menunjukkan adanya efek antifungi dan antibakteri yang terdapat pada ekstrak etanol, n-heksan masing-masing sebesar 1,32 mg/mL dan 2,21 mg/mL dan telah diidentifikasi adanya kandungan senyawa alkaloid, glikosida saponin dan flavonoid (Taufiq, 2017).

Senyawa flavanoid merupakan senyawa yang mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, butanol, dan aseton. Flavanoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol, senyawa fenol mempunyai sifat yang efektif dalam menghambat pertumbuhan virus, bakteri, dan jamur. Flavonoid termasuk senyawa fenol. Senyawa fenol bekerja dengan cara denaturasi protein sehingga meningkatkan permeabilitas membran sel. Denaturasi protein menyebabkan gangguan dalam pembentukan sel sehingga merubah

komposisi komponen protein. Gangguan dalam fungsi membrane sel dapat menyebabkan meningkatkan permeabilitas sel, sehingga mengakibatkan kerusakan sel jamur. Kerusakan tersebut menyebabkan kematian sel jamur (Rahayu, 2013).

Senyawa flavonoid merupakan senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon, terdiri dari dua cincin benzene yang dihubungkan menjadi satu oleh rantai linier yang terdiri dari tiga atom karbon. Flavonoid mempunyai fungsi pada *Candida albicans* dengan mengganggu pembentukan pseudohifa selama proses patogenesis. Senyawa flavonoid yang bersifat lipofilik akan merusak membran mikroba (Rosari dkk., 2014).

Senyawa flavon, flavonoid dan flavanol merupakan senyawa fenolik yang diketahui disintesis oleh tanaman sebagai respon terhadap infeksi mikroba. Mekanisme kerja sebagai antimikroba karena kemampuan untuk membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut dengan dinding sel mikroba (Taufiq, 2017).

Ekstrak etanol daun menunjukkan efek antimikroba, terutama terhadap *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pyogenes*. *S. pyogenes* adalah yang paling rentan diikuti oleh *E. coli* sedangkan *S. aureus* menunjukkan resistensi maksimum (Bajan, 2019).

4. Manfaat Daun Bidara

Tanaman bidara banyak memiliki manfaat. Semua bagian tanaman bidara banyak digunakan dalam pengobatan tradisional seperti akar, kulit

batang, daun, buah, dan biji. Daun dari bidara dapat digunakan untuk mengobati diare, penurunan panas dan sebagai antiobesitas. Biji bidara berpotensi menghentikan mual, muntah, meredakan nyeri dalam kehamilan dan untuk penyembuhan luka, sedangkan akar bidara digunakan untuk mengobati demam, mengobati luka dan tukak (Jannah, 2018).

Kandungan fenolat pada tanaman bidara kaya akan manfaat biologis diantaranya adalah sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antifungi dan mencegah timbulnya tumor (Nugrahwati, 2016).

B. Jamur *Candida albicans*

Jamur *Candida albicans* telah dikenal dan dipelajari sejak abad ke-18 yang menyebabkan penyakit yang dihubungkan dengan *higiene* yang buruk. Nama *Candida* diperkenalkan pada *Third International Microbiology Congress* di *New York* pada tahun 1938, dan dibakukan pada *Eight Botanical Congress* di Paris pada tahun 1954. *Candida albicans* tumbuh baik pada suhu 25- 30°C dan 35-37°C (Mutiawati, 2016).

Jamur *Candida albicans* merupakan suatu jamur yang berbentuk lonjong yang berkembangbiak dengan cara bertunas yang menghasilkan *pseudomiselium* baik dalam biakan maupun dalam jaringan dan eksudat. Jamur ini adalah flora normal selaput lendir saluran pernafasan, saluran pencernaan dan genitalia wanita, pada tempat-tempat tersebut jamur ini dapat menjadi dominasi dan dihubungkan dengan keadaan patogen. Kadang-kadang pada penderita yang memiliki kekebalan lemah maupun tertekan, jamur ini menyebabkan penyakit sistemik progresif. *Candida albicans* dapat menimbulkan invasi dalam aliran darah,

tromboflebitis, endokarditis, atau infeksi pada mata dan organ-organ lain (Atikah, 2013).

Jamur *Candida albicans* merupakan jamur penyebab sariawan, lesi pada kulit, vulvovaginitis, *candida* pada urin, gastrointestinal kandidiasis yang dapat menyebabkan gastrik ulcer atau bahkan dapat menjadi komplikasi kanker. Jamur *Candida albicans* merupakan salah satu jamur patogen yang ada pada manusia. Penyakit yang disebabkan oleh jamur ini dikenal dengan istilah kandidiasis atau kandidosis yaitu suatu penyakit jamur yang bersifat akut dan subakut yang dapat menyerang mulut, vagina, kulit, kuku, paru-paru, dan saluran pencernaan. Penyakit ini ditemukan di seluruh dunia dan dapat menyerang semua umur, baik laki-laki maupun perempuan (Lutfiyanti dkk., 2012).

1. Klasifikasi Jamur *Candida Albicans*

Klasifikasi jamur *Candida albicans* adalah sebagai berikut:

| | |
|---------|-----------------------------|
| Domain | : <i>Eukaryota</i> |
| Divisi | : <i>Ascomycota</i> |
| Kelas | : <i>Saccharomycetes</i> |
| Bangsa | : <i>Saccharomycetales</i> |
| Suku | : <i>Saccharomycetaceae</i> |
| Marga | : <i>Candida</i> |
| Spesies | : <i>Candida albicans</i> |



Gambar 2. *Candida albicans*
(Sumber: <https://bit.ly/3cmsheA>)

2. Morfologi dan Identifikasi

Morfologi dan identifikasi dalam bentuk sel ragi atau blastospora dan hifa semu. Hifa merupakan bentuk invasif dan patogen. Koloni beberapa spesies *Candida albicans* sering berubah bentuk sesuai dengan lingkungan dan lokasinya dalam rongga mulut sebagai bentuk komensal atau patogen oportunistik, sedangkan pada sediaan pus eksudat, jamur ini tampak sebagai ragi, lonjong, bertunas, gram-positif, berukuran 2-3 x 4-6 μm , dan sel-sel bertunas, gram positif yang memanjang menyerupai hifa (*pseudohifa*), berbentuk koloni-koloni lunak berwarna lunak dengan bau seperti ragi. Pertumbuhan dibawahnya terdiri atas pseudomiselium yang terdiri dari pseudo hifa yang membentuk blaskonodi pada nodus-nodus dan kadang-kadang klamidokonidia pada ujung-ujungnya (Sari, 2012).

Jamur *Candida* tumbuh dengan cepat pada suhu 25-37°C pada media perbenihan sederhana sebagai sel oval untuk memperbanyak diri dengan cara pembentukan tunas dan spora jamur disebut *blastospora* atau sel ragi/sel khamir. Morfologi mikroskopis *C. albicans* memperlihatkan *pseudohyphae*

dengan cluster di sekitar *blastokonidia* bulat bersepta panjang berukuran 3-7x3-14 μm . Jamur membentuk hifa semu/pseudohifa yang sebenarnya adalah rangkaian blastospora yang bercabang, juga dapat membentuk hifa sejati.3-7 Pseudohifa dapat dilihat dengan media perbenihan khusus. *Candida albicans* dapat dikenali dengan kemampuan untuk membentuk tabung benih dalam serum atau dengan terbentuknya spora besar berdinding tebal yang dinamakan *chlamydospore* (Mutiawati, 2016).

Jamur *Candida albicans* tumbuh pada suhu 37°C dalam kondisi aerob dan anaerob, pada kondisi anaerob, jamur ini mempunyai waktu generasi yang lebih panjang, yaitu 248 menit dibanding dengan kondisi pertumbuhan aerob yang hanya 98 menit. Pertumbuhan juga lebih cepat pada kondisi asam dibandingkan dengan pH normal atau alkali (Rahayu, 2013).

3. Patogenenis dan Patologi

Jumlah normal jamur *Candida albicans* didalam rongga mulut adalah kurang dari 300-500 organisme per mL saliva, dapat dikatakan pada jumlah tersebut jamur ini komensal terhadap organisme lain di dalam rongga mulut (Nurmadiyanti, 2015).

Patogenitas jamur *Candida albicans* ditentukan oleh dinding selnya yang langsung berkontak dengan sel penjamu. Dinding sel *Candida albicans* memiliki sifat *immunosupressive* yang dapat meningkatkan kualitas pertahanan dirinya terhadap imunitas penjamu. Jamur ini juga dapat penetrasi kedalam mukosa dan berinvasi kedalam jaringan dengan adanya aktivitas enzim proteinase aspartil. Keparahan infeksi juga ditentukan oleh adanya bentukan

hifa yang terdapat koloni *Candida albicans*. Hifa memiliki daya virulensi yang tinggi karena ukurannya yang besar sehingga sulit untuk difagositosis makrofag dan hifa memiliki kemampuan regenerasi dan berkembang biak yang lebih besar (Sari, 2012).

Sumber utama pada infeksi *Candida albicans* adalah flora normal dalam tubuh pada pasien dengan sistem imun yang menurun. Infeksi *Candida albicans* dapat juga terjadi apabila ada faktor predisposisi baik endogen maupun eksogen (Ermawati, 2013).

a. Faktor endogen

- 1) Perubahan Fisiologik seperti kehamilan, karena perubahan pH dalam vagina, kegemukan, debilitas, iatrogenik, endokrinopati, Penyakit Kronik seperti tuberkulosis, pemberian anti mikroba yang intensif (yang mengubah flora normal bakteri), dan penyalahgunaan narkotika intravena.
- 2) Umur: orang tua dan bayi lebih mudah terkena infeksi karena status imunologinya tidak sempurna.
- 3) Imunologik

b. Faktor eksogen

Cuaca panas dan kelembaban menyebabkan perspirasi meningkat, kebersihan kulit, kebiasaan berendam kaki dalam air yang terlalu lama menimbulkan maserasi dan memudahkan masuknya jamur dan kontak dengan penderita (Ermawati, 2013).

C. Sariawan

1. Definisi Sariawan

Sariawan yang dikenal dengan istilah *apthae* atau *cancer sores*, merupakan suatu lesi ulserasi yang terjadi secara kambuhan pada mukosa mulut tanpa adanya tanda-tanda suatu penyakit lainnya. Gejala awal penyakit ini bisa dirasakan penderita sebagai rasa sakit dan ditandai dengan adanya ulser tunggal atau multiple yang terjadi secara kambuhan pada mukosa mulut, berbentuk bulat atau oval, batas jelas, dengan pusat nekrotik berwarna kuning-keabuan dan tepi berwarna kemerahan (Sulistiani dkk., 2017).

Sariawan yang sering terjadi pada rongga mulut, dapat disebabkan oleh adanya trauma (adanya gigi yang tajam, makanan yang mengiritasi mukosa mulut) maupun karena kurangnya konsumsi vitamin diantaranya adalah vitamin C. Luka tersebut akan terasa pedih apabila tersentuh oleh lidah ataupun makanan. Faktor utama pencetus terjadinya sariawan adalah stres yang timbul tanpa disadari. Perawatan tertentu dapat dilakukan untuk merangsang pertumbuhan jaringan baru agar luka segera menutup, hindari stress, konsumsi vitamin C yang cukup, dan kurangi makanan yang mengiritasi mukosa mulut (Kemenkes, 2016).

2. Etiologi dan Patogenesis

Etiologi sariawan tidak diketahui secara pasti, tetapi berhubungan dengan berbagai faktor predisposisi seperti siklus menstruasi, kehamilan, alergi makanan, anemia dan defisiensi haematinik (defisiensi asam folat, Fe dan vitamin B12 (Thantawi dkk., 2014).

Sama halnya dengan etiologi, patogenesis sariawan juga belum diketahui pasti. Ulser pada sariawan bukan karena satu faktor saja tetapi dapat terjadi dalam lingkungan yang memungkinkan berkembangnya menjadi ulser. Faktor-faktor ini seperti genetik, imunologi, hematologi, gastrointestinal, trauma, alergi, stres, bakteri, dan defisiensi nutrisi (Effendy, 2015).

a. Genetik

Terdapat 50% kasus kejadian sariawan akibat faktor riwayat keluarga. Insiden tertinggi terjadi apabila kedua orang tua terkena sariawan. Beberapa peneliti menyatakan bahwa faktor genetik berpengaruh terhadap timbulnya sariawan. Salah satu penelitian menemukan bahwa 35% dari orang yang menderita sariawan memiliki paling tidak satu orang tua yang juga menderita penyakit tersebut. Penelitian lain menemukan bahwa 91% manusia kembar identik juga rentan menderita sariawan.

b. Imunologi

Respon imun dimungkinkan memiliki peran utama terjadinya sariawan pada pasien dengan imunodefisiensi sel B dan 40% dari pasien-pasien sariawan mempunyai kompleks dari sirkulasi imun. Ulser dapat disebabkan oleh pengendapan imunoglobulin dan komponen-komponen komplemen dalam epitel atau respons imun seluler terhadap komponen-komponen epitel. Antibodi tersebut bergantung pada mekanisme proses penetralisir racun yang masuk ke dalam tubuh, sehingga jika sistem imunologi mengalami abnormalitas, maka dengan mudah mikroba ataupun virus menginfeksi jaringan lunak disekitar mulut.

c. Hematologi

Sebesar 15-20% pasien yang memiliki sariawan adalah penderita kekurangan zat besi, vitamin B12 atau folid acid dan dimungkinkan juga memiliki anemia. Penyembuhan sariawan sering terjadi sesudah terapi untuk mengatasi kekurangan-kekurangan tersebut. Frekuensi defisiensi pada pasien awalnya akan menjadi lebih buruk pada usia pertengahan. Terdapat banyak pasien yang memiliki defisiensi tersembunyi, hemoglobulin dengan batasan yang normal dan ciri utama adalah mikrositosis dan makrositosis pada sel darah merah.

d. Gastrointestinal

Terdapat sebagian kecil pasien yang memiliki gejala gastrointestinal, terutama penyakit pada usus kecil yang berhubungan dengan malabsorpsi. Walaupun hanya 2-4% pasien-pasien sariawan memiliki penyakit seliak tetapi terdapat 60% pasien-pasien dengan penyakit seliak yang menderita sariawan. Penyakit ini dapat dihubungkan dengan penyakit *Crohn* dan *colitis ulseratif*.

e. Hormonal

Pada umumnya penyakit sariawan banyak menyerang wanita, khususnya terjadi pada fase stress dengan sirkulasi menstruasi. Sariawan dapat berlanjut atau berhenti selama kehamilan dan karena pada sebagian kecil wanita ulserasi berkembang hanya selama fase luteal dari siklus menstruasi maka terkadang hal ini berhubungan dengan adanya perubahan-perubahan pada hormonal. Dalam sebuah penelitian ditemukan

bahwa kadar hormon progesteron yang lebih rendah dari normal pada penderita sariawan, sementara kadar hormon Estradiol, LH, Prolaktin, FSH pada kedua grup adalah normal. Dari penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa penderita sariawan pada umumnya mempunyai kadar hormon progesteron yang lebih rendah dari normal.

f. Trauma

Trauma rongga mulut dapat berpengaruh cepatnya perkembangan sariawan. Studi yang dilakukan oleh Rees terhadap 128 pasien dimana 20 pasien terbukti mengalami trauma pada mukosa mulutnya yang berlanjut menjadi sariawan. Trauma tersebut disebabkan karena tergigitnya mukosa rongga mulut. Bulu sikat gigi atau makanan yang tajam bisa menyebabkan luka pada mukosa rongga mulut.

g. Alergi

Bahan-bahan bersifat alergen yang diduga berhubungan dengan sariawan adalah asam benzoat dan *cinnamic aldehyde* yang sering dipakai sebagai penyedap rasa, kacang kenari, tomat, buah-buahan terutama strawberry, coklat, kacang tanah, sereal, kacang, keju, tepung terigu atau gandum yang mengandung gluten.

h. Stres

Studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang cukup erat antara stres dengan terjadinya sariawan dalam 10-20% dari populasi masyarakat, akan tetapi faktor stres dalam perkembangan sariawan masih perlu diteliti lebih lanjut.

i. Bakteri

Bakteri jenis *streptococcal* diduga berperan penting dalam terjadinya sariawan. Jenis bakteri lain seperti *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, dan *Helicobacter pylori* juga berperan dalam dalam terjadinya penyakit ini.

j. Defisiensi Nutrisi

Sariawan juga bisa terjadi karena defisiensi nutrisi, terutama pada pasien dengan kekurangan zat besi, vitamin B3 (*pellagra*), vitamin C (*scurvy*), asam folat, atau vitamin B12.

3. Gambaran Klinis

Menurut Effendy (2015), lesi ulserasi dimulai sebagai sebuah tanda kemerahan pada mukosa mulut, dapat tunggal atau multipel kemudian pecah dan menimbulkan rasa sakit. Terlibatnya kelenjar getah bening regional dan palpasi menunjukkan tidak adanya indurasi. Sariawan cenderung terbatas dan dalam hal ini menyerupai penyakit dengan etiologi virus.

Sariawan diklasifikasikan dalam 3 kategori. Kategori ini tergantung pada gambaran klinis dari lesinya, yaitu :

- a. Sariawan tipe minor, pada tipe ini merupakan lesi yang berbatas jelas, dangkal, rekuren, tertutup oleh pseudomembran berwarna kuning keabuan dan dikelilingi oleh kelim merah, dalam satu periode dapat timbul 1-5 lesi sekaligus dengan diameter kurang dari 10 mm.
- b. Sariawan tipe mayor, sariawan tipe mayor merupakan gabungan beberapa ulkus yang menyatu, dalam satu periode dapat muncul 1-10 lesi

ulserasi sekaligus, biasanya memiliki lebar lebih besar dari 10 mm, dan bertahan hingga beberapa minggu atau beberapa bulan. 7%-20% lesi ulserasi dapat sembuh tanpa jaringan parut. Bentuk mayor terutama terjadi pada jaringan mukosa yang bergerak.

- c. Sariawan tipe herpetiform, sariawan ini muncul dalam kelompok ulserasi yang terdiri atas 10-100 lesi ulserasi pada satu periode, biasanya ditemukan di bagian posterior rongga mulut. Gambaran klinis lesi muncul secara berkelompok, dengan diameter 1-3mm, amat mirip dengan infeksi herpetik, sehingga disebut herpetiform (Effendy, 2015).

D. Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Ekstraksi dilakukan untuk menyari zat –zat aktif dari bagian tanaman obat, hewan dan beberapa jenis ikan termasuk biota laut. Zat–zat aktif sendiri terdapat di dalam sel, namun sel tanaman dan hewan berbeda demikian pula ketebalannya, sehingga diperlukan metode ekstraksi dengan pelarut tertentu untuk mengekstraksinya (Sitepu, 2010).

Metode ekstraksi yang menggunakan pelarut terbagi sebagai berikut (Istiqomah, 2013):

1. Cara dingin

Ekstraksi dengan cara dingin memiliki keuntungan dalam proses ekstraksi total, yaitu memperkecil kemungkinan terjadinya kerusakan pada senyawa termolabil yang terdapat dalam sampel, sebagian besar senyawa

dapat terekstraksi dengan ekstraksi cara dingin, meskipun ada beberapa senyawa yang memiliki keterbatasan kelarutan terhadap pelarut pada suhu ruangan.

Terdapat sejumlah metode ekstraksi, yang paling sederhana adalah ekstraksi dingin dengan cara ini serbuk simplisia kering hasil gilingan diekstraksi pada suhu kamar secara berturut-turut dengan pelarut yang kepolarannya makin tinggi. Metode ekstraksi dengan cara ini merupakan metode ekstraksi yang mudah karena ekstrak tidak dipanaskan sehingga kemungkinan kecil bahan alam menjadi terurai.

Penggunaan pelarut dengan peningkatan kepolaran bahan alam secara berurutan dapat dimungkinkan terjadi pemisahan bahan-bahan alam berdasarkan kepolarannya dalam pelarut ekstraksi. Hal ini sangat mempermudah proses isolasi. Penggunaan ekstraksi dengan cara dingin memungkinkan banyak senyawa yang terekstraksi, meskipun beberapa senyawa memiliki pelarut ekstraksi pada suhu kamar (Istiqomah, 2013).

a. Maserasi

Maserasi berasal dari bahasa latin *Macerace* yang berarti mengairi dan melunakan. Maserasi merupakan salah satu cara ekstraksi yang paling sederhana. Dasar dari maserasi adalah terlarutnya bahan kandungan simplisia dari sel yang rusak, yang terbentuk pada saat penghalusan, ekstraksi (difusi) bahan kandungan dari sel yang masih utuh. Setelah selesai waktu maserasi, artinya keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan masuk kedalam cairan,

telah tercapai maka proses difusi segera berakhir, selama maserasi atau proses perendaman juga dilakukan pengocokan berulang kali. Upaya ini menjamin keseimbangan konsentrasi bahan ekstraksi yang lebih cepat didalam cairan, sedangkan keadaan diam selama maserasi menyebabkan turunannya perpindahan bahan aktif. Proses maserasi secara teoritis tidak memungkinkan terjadinya ekstraksi absolut. Semakin besar perbandingan simplisia terhadap cairan pengekstraksi, akan semakin banyak hasil yang diperoleh. Maserasi ini secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya.

Pemilihan metode ekstraksi sangat berpengaruh terhadap kadar senyawa metabolit sekunder yang dapat tersari dari suatu tumbuhan. Hasil penelitian membuktikan bahwa metode ekstraksi secara maserasi dapat menghasilkan kadar flavonoid total yang lebih tinggi dibandingkan ekstraksi cara infundasi dengan rata-rata kadar flavonoid total dalam ekstrak maserat sebesar 5,32% b/b (Novitasari dkk., 2015).

Ekstraksi dengan metode maserasi dapat dilakukan dengan pelarut yang bersifat polar, semi polar, dan non polar. Pelarut non polar dapat melarutkan lilin, minyak, dan lemak didalam kayu, pelarut semi polar dapat melarutkan flavonoid, alkaloid, aglikon, dan glikosida dan pelarut polar dapat melarutkan alkaloid, aglikon, senyawa fenolik, kumarin, flavonoid, dan saponin (Najib, 2017).

Kerugian dengan cara maserasi adalah waktu pengerjaannya lama, penyarian kurang sempurna, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa akan hilang. Selain itu, beberapa senyawa mungkin saja sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode ini dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani, 2014).

b. Perkolasi

Perkolasi adalah metode ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru dan sempurna yang umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Prinsip perkolasi adalah dengan menempatkan serbuk simplisia pada suatu bejana silinder, yang bagian bawahnya diberi sekat berpori. Proses terdiri dari tahap pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/ penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh perkolat (hasil ekstraksi) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Istiqomah, 2013). Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut yang baru. Kerugian dari metode perkolasi yaitu jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Metode perkolasi juga memiliki kekurangan yaitu membutuhkan banyak pelarut dan memakan waktu cukup banyak (Mukhriani, 2014).

2. Cara panas

a. Refluks

Refluks adalah metode ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat terjadi proses ekstraksi sempurna. Sampel yang digunakan dalam penelitian dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih, kemudian uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu (Mukhriani, 2014).

b. Sokletasi

Sokletasi merupakan ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru. Umumnya ekstraksi ini menggunakan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi secara berkelanjutan dengan jumlah pelarut yang relatif stabil dengan adanya pendingin balik. Biomassa ditempatkan dalam wadah soklet yang dibuat dengan kertas saring, melalui alat ini pelarut akan terus direfluks.

Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (atau dapat menggunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai kemudian dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu refluks. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi

yang berkelanjutan, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu. Kerugiannya yaitu senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada titik didih (Mukhriani, 2014).

c. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik yang dilakukan pada temperatur ruangan (kamar), yaitu pada temperatur 40-50°C. Metode ini dilakukan dengan cara pengadukan secara kontinu.

d. Infus

Infus adalah proses ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98°C selama waktu tertentu yaitu berkisar 15-20 menit. Metode ini merupakan proses penyarian yang umum digunakan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Metode ekstraksi dengan cara infundasi terbilang sangat ekonomis bila dibandingkan metode lainnya karena hanya menggunakan teknik rebusan air (Novitasari dkk., 2015).

e. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama dengan suhu lebih dari 30°C dan temperatur sampai titik didih air.

E. Sediaan Obat Kumur

1. Definisi Obat Kumur

Obat kumur merupakan sediaan berupa larutan, umumnya larutan pekat yang harus diencerkan dahulu sebelum digunakan, dimaksudkan untuk digunakan sebagai pencegahan atau pengobatan infeksi tenggorokan (Putri dkk., 2018). Sediaan ini digunakan sebagai pembersih untuk meningkatkan kesehatan rongga mulut, estetika dan kesegaran nafas (Kono dkk., 2018). Selain itu, sediaan obat kumur merupakan larutan yang mengandung zat berkhasiat antimikroba untuk mengurangi jumlah mikroorganisme dalam mulut, digunakan sebagai pembilas rongga mulut, mudah digunakan, dan dapat mencapai area permukaan di dalam rongga mulut yang sulit dicapai oleh sikat gigi yang mempunyai viskositas tidak terlalu kental dan tidak terlalu cair serta mempunyai rasa yang enak (Rachma, 2010; Ririn, Tandjung, 2013). Karakteristik obat kumur yang ideal adalah sebagai berikut:

- a. Membasmi kuman yang menyebabkan gangguan kesehatan pada mulut dan gigi
- b. Tidak menyebabkan iritasi
- c. Tidak mengubah indera perasa
- d. Tidak mengganggu keseimbangan flora mulut
- e. Tidak meningkatkan resistensi mikroba
- f. Tidak menimbulkan noda pada gigi (Rachma, 2010).

Selain berfungsi sebagai penyegar, obat kumur juga memiliki fungsi lain diantaranya adalah:

- a. Mencegah terjadinya pengumpulan plak
- b. Mencegah terjadinya gingivitis, mencegah dan mengobati sariawan
- c. Mengobati kandidiasis (pada obat kumur yang mengandung Klorheksidin)
- d. Membantu penyembuhan gusi setelah operasi oral
- e. Menghilangkan sakit akibat tumbuhnya gigi
- f. Mencegah atau mengurangi sakit akibat inflamasi

2. Komponen Penyusun Obat Kumur

Kandungan yang dimiliki obat kumur satu dengan yang lain sangat beraneka ragam. Secara umum kandungan obat kumur adalah zat aktif, pelarut, humektan, solubilizer, perasa, pengawet, dan dapar (Rachma, 2010).

a. Zat aktif

Berfungsi untuk mencegah dan mengobati bau mulut, mencegah kerusakan gigi dan penyakit periodontal lainnya. Contoh senyawa fenolik, antimikroba, *hexetidine*, fluorida, garam zink dan lain-lain.

b. Pelarut

Berfungsi sebagai pelarut dan penyesuai volume akhir sediaan. Contoh aquadest.

c. Humektan

Polyalcohols rantai pendek yang digunakan untuk mencegah kehilangan air, menambah rasa manis dan meningkatkan tekanan osmotik obat kumur untuk mengurangi risiko pertumbuhan mikroba. Humektan dalam kadar tinggi umumnya digunakan pada obat kumur non-alkoholik.

Contoh gliserin, sorbitol, *hydrogenated starch hydrolysate*, propilen glikol, *xylitol*.

d. Solubilizer/ emulsifier

Berfungsi untuk melarutkan *flavoring agent*, memberi efek bersih dalam mulut. Contoh tween 80, *poloxamer 407*, *polysorbate*, PEG 40-*hydrogenated castor oil*.

e. Perasa

Berfungsi untuk memberikan rasa sejuk dan segar, menutupi rasa yang tidak enak dari komponen obat kumur yang lain, mengurangi rasa atau efek terbakar dari pemakaian alkohol dalam obat kumur . Contoh *sodium saccharin*, *menthol*, *oleum menthe*, *xylitol*.

f. Pengawet

Berfungsi untuk mencegah kerusakan produk, mencegah pertumbuhan mikroorganisme dalam obat kumur. Contoh *natrium benzoat*, *asam benzoat*, *ethyl paraoxybenzoate*.

g. Dapar

Berfungsi untuk menstabilkan pH. Tingkat keasaman atau pH mulut yang baik yang adalah mendekati netral, yakni antara pH 5-7. Contoh asam sitrat dan garamnya, asam benzoat dan garamnya, Na-fosfat dan Na-difosfat.

3. Evaluasi Sediaan

a. Pemeriksaan organoleptik

Pemeriksaan organoleptis dilakukan meliputi bentuk, warna, rasa, dan aroma (Ririn dkk., 2013).

b. Pengujian pH

Pengukurun nilai pH bertujuan untuk membandingkan nilai pH sediaan dengan kisaran nilai pH yang sesuai untuk sediaan yang digunakan secara per oral. Hal ini berkaitan dengan keamanan penggunaan sediaan untuk menghindari agar nilai pH sediaan tidak mengurangi atau menghilangkan efektifitas dari sediaan. Nilai pH obat kumur yang dihasilkan harus berada pada pH standar perdagangan yaitu dilihat dari standar mutu obat kumur herbal yang berkisar 5-7 (Hidayanto dkk., 2017). Pengukuran nilai pH setiap sampel menggunakan pH meter (Lukas, 2012).

c. Uji viskositas

Viskositas suatu formulasi sediaan obat kumur sangat mempengaruhi terhadap tingkat kekentalan suatu sediaan tersebut saat digunakan berkumur di dalam mulut. Semakin dekat tingkat viskositas suatu produk formulasi obat kumur dengan tingkat viskositas air, maka semakin mudah dan nyaman produk tersebut digunakan untuk berkumur. Viskositas air sebagai standar pada perhitungan viskositas adalah sekitar ± 1 cP (Handayani dkk., 2017).

d. Uji bobot jenis

Uji bobot jenis adalah uji yang dilakukan untuk mengetahui perbandingan zat di udara terhadap bobot air dengan volume dari suhu yang sama, uji bobot jenis dilakukan dengan menggunakan piknometer (Sopianti & Novero, 2017).

F. Uji Aktivitas Antimikroba

1. Sterilisasi

Sterilisasi merupakan suatu langkah yang harus dilakukan sebelum dilakukannya uji aktivitas antimikroba. Sterilisasi bertujuan untuk menjamin bahwa alat dan bahan yang digunakan terbebas dari kontaminasi mikroba. Alat-alat yang digunakan terlebih dahulu dicuci bersih lalu dikeringkan. Tabung reaksi, erlenmeyer, gelas ukur, vial, dan pipet ditutup bagian mulutnya menggunakan kapas yang dibalut dengan kain kasa, kemudian dibungkus dengan kertas perkamen, lalu disterilkan didalam autoklaf pada suhu 121 °C dengan tekanan 15 lbs selama 15 menit (Fajrina dkk., 2017). Proses sterilisasi menggunakan autoklaf yang mencerminkan metode panas basah dimana uap air akan menembus alat dan media yang disterilkan. Suhu pada autoklaf adalah 121°C selama 15 menit. Uap air ini akan mengkoagulasi protein penyusun dinding sel mikroba seperti bakteri dan jamur sehingga mikroba dalam alat dan media yang disterilkan tersebut akan mati (Setyowati dkk., 2013).

Pinset dan ose disterilkan dengan cara pemijaran di atas nyala api selama beberapa detik. *Laminar Air Flow* (LAF) dibersihkan dari debu

kemudian disemprot dengan etanol 70 % dibiarkan selama 15 menit dan disterilkan dengan nyala lampu UV selama 5 menit sebelum digunakan. Semua pengerjaan tersebut dilakukan dengan teknik aseptis (Fajrina dkk., 2017).

2. Metode Pengukuran Aktivitas Antimikroba

Pengukuran aktivitas antimikroba dapat dilakukan dengan metode sebagai berikut (Mustika, 2018):

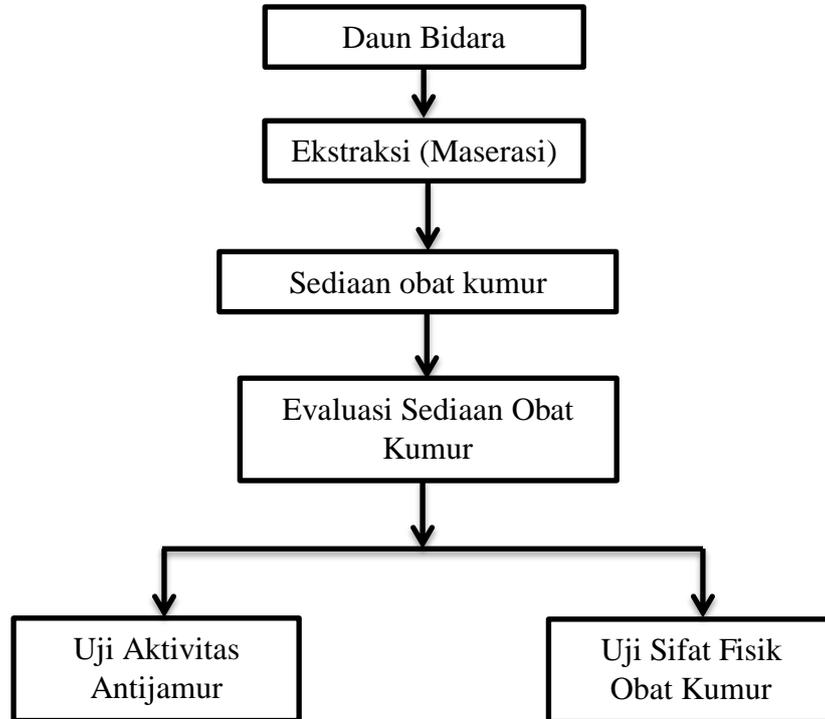
a. Metode Dilusi

Zat antimikroba dengan konsentrasi yang berbeda-beda dimasukkan pada media cair. Media tersebut langsung diinokulasi dengan mikroba dan diinkubasi. Tujuan dari percobaan ini adalah menentukan konsentrasi terkecil suatu zat antimikroba dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroba uji. Metode dilusi agar membutuhkan waktu yang lama dalam pengerjaannya sehingga jarang digunakan.

b. Metode Difusi

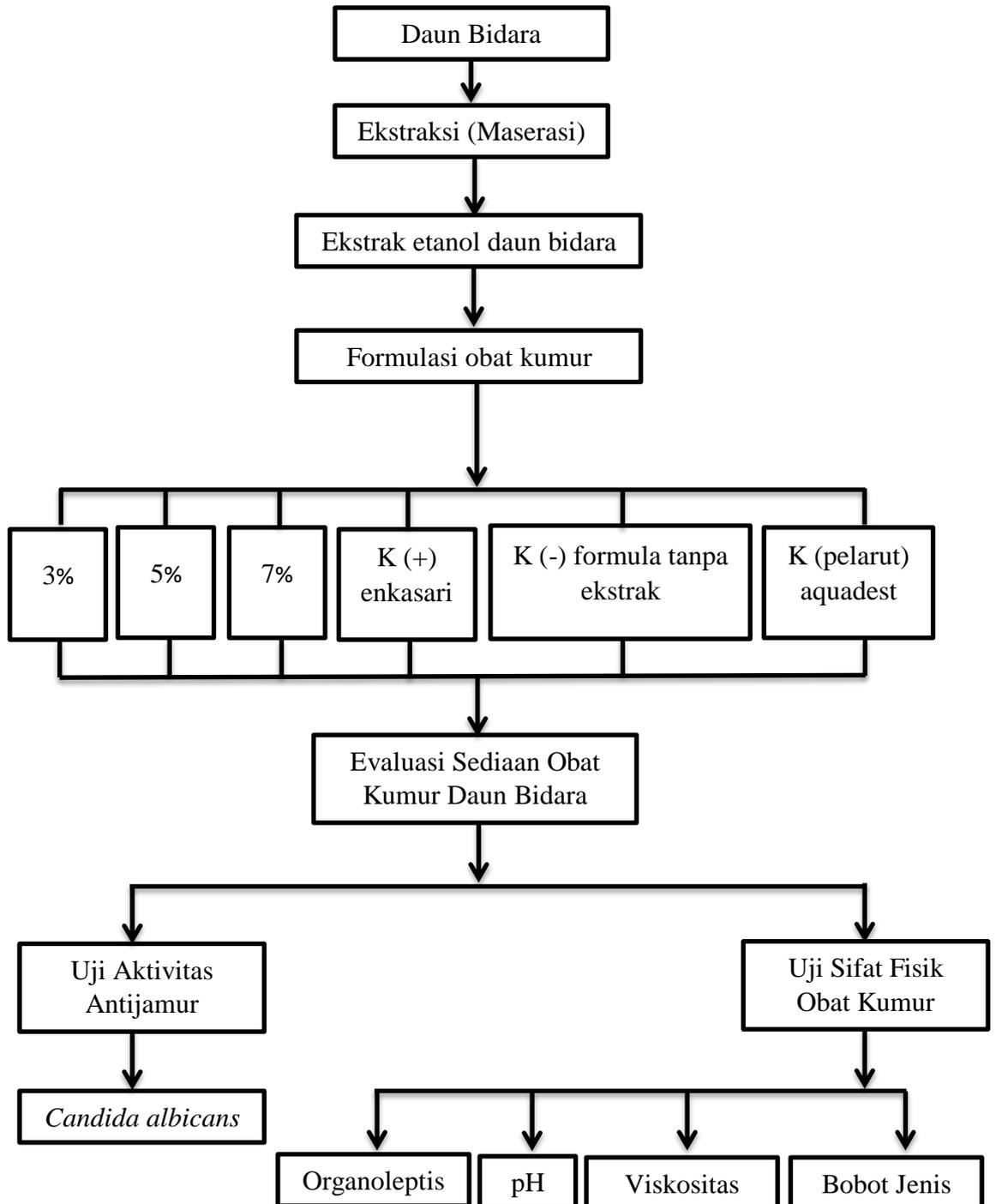
Metode yang paling sering digunakan adalah metode difusi agar dengan menggunakan cakram kertas, cakram kaca, pencetak lubang. Prinsip metode ini adalah mengukur zona hambatan pertumbuhan mikroba yang terjadi akibat difusi zat yang bersifat sebagai antimikroba didalam media padat melalui pencadangan. Daerah hambatan pertumbuhan mikroba adalah daerah jernih disekitar lubang. Luas daerah berbanding lurus dengan aktivitas antimikroba, semakin kuat daya aktivitas antimikroba maka semakin luas daerah hambatnya.

G. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

H. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

I. Hipotesis

1. Formula sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) memiliki sifat fisik yang baik dengan pH 5-7, viskositas 1 cP, bobot jenis 1 gr/mL.
2. Terdapat aktivitas antijamur sediaan obat kumur ekstrak daun bidara terhadap jamur *Candida albicans*.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan adalah neraca analitik (*Ohaus*), pisau, blender, perangkat alat maserasi, *rotary evaporator*, *waterbath (Thermostat)*, mikropipet, autoklaf (*All-American*), *laminar air flow (LAF)* (LOKAL), pH meter (*Ohaus*), bunsen, ose, pinset, *yellow tip*, mortir, stemper, alat-alat gelas (*Pyrex*), jangka sorong, botol kaca, kapas, *aluminium foil*, viskometer *ostwald (Pyrex)*, statif, bola hisap, *hotplate*, inkubator (*Incucell*).

2. Bahan

Ekstrak daun bidara, etanol 70% (Bratachem), tween 80 (Bratacem), aquadest (Bratachem), gliserin (Bratachem), sakarin (Bratachem), natrium benzoat (Bratachem), mentol, minyak permen, jamur *Candida albicans*, media SDA (*Merck*) dan NaCl (B.Braun).

B. Cara Penelitian

1. Determinasi Tanaman

Identifikasi tanaman bidara dilakukan di laboratorium Biologi Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta yaitu dengan mencocokkan ciri morfologi dengan pustaka.

2. Penyiapan Bahan

Daun diperoleh dari daerah Magelang, Jawa Tengah. Daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) dibersihkan dari kotoran-kotoran yang melekat

dengan menggunakan air yang mengalir, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan atau terkena sinar matahari langsung sampai benar-benar kering kemudian, digiling menjadi serbuk.

3. Ekstraksi Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.)

Sebanyak 250 gram serbuk daun bidara ditimbang kemudian ditambahkan etanol 70% sebanyak 2,5 liter dengan perbandingan 1:10. Tahap pertama maserasi dilakukan dengan perendaman 250 gram serbuk daun bidara yang ditambahkan etanol 70% sebanyak 1,25 liter, kemudian diekstraksi dengan metode maserasi yaitu perendaman dengan pengadukan selama 48 jam (2 hari), kemudian disaring diperoleh filtrat dan dilakukan remaserasi sebanyak satu kali., selanjutnya filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50° - 60°C, kemudian ekstrak dipanaskan dengan menggunakan *waterbath* dengan suhu 60°C hingga mendapatkan ekstrak kental (Ekanursyahfitri, 2017), setelah itu dilakukan perhitungan randemen ekstrak dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Randemen} = \frac{\text{Bobot ekstrak}}{\text{Bobot serbuk}} \times 100\%$$

4. Pembuatan Obat Kumur Ekstrak Daun Bidara

Ekstrak daun bidara ditambahkan tween 80 yang telah dilarutkan dengan aquadest dengan perbandingan 1:5 lalu dihomogenkan, kemudian gliserin ditambahkan dan dihomogenkan (M1), Sakarin, Na. Benzoat dilarutkan dengan aquadest 10 ml hingga larut (M2). M2 ditambahkan M1 lalu dihomogenkan, ditambahkan larutan mentol dalam aquadest (3 tetes) lalu dihomogenkan (M3), kemudian di ad kan dengan aquadest sampai 100 mL

kemudian dihomogenkan, selanjutnya tambahkan minyak permen sebanyak 1 tetes (Putri dkk., 2018). Sediaan obat kumur dibuat dengan perbedaan kandungan ekstrak dalam formula berikut:

Tabel 3.1 Formula Obat Kumur Ekstrak Daun Bidara

| Bahan | Formula | | | |
|-------------------------|---------|--------|--------|------------------|
| | F1 | FII | FIII | Kegunaan |
| Ekstrak daun bidara (%) | 3 | 5 | 7 | Zat aktif |
| Tween 80 (%) | 5 | 5 | 5 | Solubilizer |
| Gliserin (%) | 2,5 | 2,5 | 2,5 | Humektan |
| Menthol (%) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | Perasa |
| Sakarín (%) | 0,2 | 0,2 | 0,2 | Perasa |
| Natrium benzoat (%) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | Dapar & Pengawet |
| Minyak permen (mL) | 0,05 | 0,05 | 0,05 | Perasa |
| Aquadest (mL) | Ad 100 | Ad 100 | Ad 100 | Pelarut |

(Putri dkk., 2018)

5. Evaluasi Sediaan Obat Kumur

a. Uji Sifat Fisik

1) Organoleptis

Evaluasi sediaan obat kumur dilakukan dengan mengamati sediaan dari segi bentuk, warna, rasa, dan aroma. Pemeriksaan ini dilakukan pada suhu kamar (Putri dkk., 2018).

2) Pengujian pH

Uji pH merupakan salah satu bagian dari kriteria pemeriksaan fisika dan kimia dalam memprediksi kesetabilan suatu sediaan obat kumur (Pratama & Arief, 2018). Nilai pH obat kumur yang dihasilkan harus berdasarkan standar mutu obat kumur herbal yaitu pH antara 5-7 (Suryani dkk., 2019). Pemeriksaan ini dilakukan menggunakan pH meter.

3) Uji Viskositas

Pengukuran viskositas sediaan obat kumur dilakukan dengan menggunakan viskometer *ostwald*. Sediaan diukur sebanyak 5 mL sebagai sampel. Alat ditegakkan menggunakan statif, lalu sampel dituangkan kedalam alat, selanjutnya dihisap menggunakan bola hisap pada pipa b sampai tanda batas, biarkan sampel mengalir dari tanda n ke m dan dihitung waktunya menggunakan *stopwatch*. Besarnya viskositas dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{\rho_1 \times t_1}{\rho_2 \times t_2}$$

Keterangan :

η_1 : Viskositas sampel (cP)

η_2 : Viskositas air (cP)

ρ_1 : Massa jenis sampel (g/mL)

ρ_2 : Massa jenis air (g/mL)

t_1 : Waktu yang dibutuhkan cairan melewati pipa kapiler (s)

t_2 : Waktu yang dibutuhkan air melewati pipa kapiler (s)

(Putri dkk., 2018)

4) Uji Bobot Jenis

Penentuan bobot jenis menggunakan piknometer dan dilakukan pada suhu 25°C. Pengujian ini didasarkan pada perbandingan bobot cairan di udara terhadap bobot air dengan volume yang sama. Larutan sediaan kemudian dimasukkan ke dalam piknometer. Kelebihan zat uji dibuang kemudian ditimbang (Mumpuni dkk., 2019). Besarnya bobot jenis dapat dihitung menggunakan rumus :

$$\text{Bobot Jenis} = \frac{A2-A}{A1-A} \times \text{massa jenis air (g/ ml)}$$

Keterangan :

A1 : Bobot pikno + aquadest

A2 : Bobot pikno + larutan uji

A : Bobot pikno kosong

BJ air : 1g/mL

b. Pengujian Aktivitas Antimikroba

Pengujian antijamur ekstrak daun bidara dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan pencetak lubang atau sumuran.

1) Penyiapan kontrol positif, kontrol negatif, dan kontrol pelarut

Kontrol positif berupa obat kumur merk enkasari, kontrol negatif berupa formula tanpa ekstrak, dan kontrol pelarut berupa aquadest.

2) Pembuatan media SDA (*Saboraud Dextrose Agar*)

Sebanyak 6,5 gram media SDA dilarutkan ke dalam 100 mL aquadest (65 gram SDA dalam 1000 mL aquadest), kemudian dipanaskan di atas *hot plate* sampai media tersebut matang dan homogen kemudian disterilkan terlebih dahulu dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit tekanan 15 lbs dan biarkan dingin sampai suhu 45 - 50°C (Putri dkk., 2018).

3) Sterilisasi

Tabung reaksi, erlenmeyer, gelas ukur, vial, dan pipet ditutup bagian mulutnya menggunakan kapas yang dibalut dengan kain kasa, kemudian dibungkus dengan kertas perkamen, lalu disterilkan didalam autoklaf pada suhu 121°C dengan tekanan 15 lbs selama 15 menit (Fajrina dkk., 2017). Pinset dan ose disterilkan dengan cara pemijaran di atas nyala api selama beberapa detik. *Laminar Air Flow* (LAF) dibersihkan dari debu kemudian disemprot dengan etanol 70 % dibiarkan selama 15 menit dan disterilkan dengan nyala lampu UV selama 5 menit sebelum digunakan.

4) Pembuatan suspensi jamur *Candida albicans*

Pembuatan suspensi dilakukan dengan cara mengambil 1 ose jamur *Candida albicans* kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi yang berisi 1 mL larutan BHI dan dinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Media perkembangbiakan yang telah diinkubasi kemudian

ditambahkan larutan NaCl 0,9% secara aseptis sebanyak 2 mL atau setara kekeruhannya dengan larutan Mc. Farland.

5) Pengujian aktivitas antijamur

Sebanyak 20 mL media SDA dimasukkan ke dalam cawan petri kemudian tunggu hingga memadat. Ambil suspensi jamur *Candida albicans* menggunakan *cotton bud* steril kemudian diratakan menggunakan teknik gores, selanjutnya dibuat lubang sumuran pada media SDA dengan diameter 5 mm. Sumuran yang tersedia kemudian diisi dengan larutan uji masing-masing sebanyak 50 μ L, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam dan diamati pertumbuhan jamur serta diukur diameter daya hambat jamur yang ditandai adanya daerah bening di sekitar lubang sumuran. Pengujian dilakukan terhadap kontrol positif (obat kumur merk enkasari), kontrol negatif (formula tanpa ekstrak), kontrol pelarut (aquadest), sediaan obat kumur ekstrak daun bidara dengan konsentrasi 3% (F1), 5% (F2) dan 7% (F3).

C. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Pengujian aktivitas antijamur sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam.) dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yaitu kontrol positif (obat kumur merk enkasari), kontrol negatif (formula tanpa ekstrak), kontrol pelarut (aquadest), dan tiga kelompok perlakuan dari sediaan obat kumur ekstrak daun bidara dengan masing-masing konsentrasi 3%, 5%, 7%. Adanya aktivitas zona hambat ditandai dengan semakin besar ukuran diameter zona hambatnya.

D. Tempat dan Waktu Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang.

2. Waktu pelaksanaan

Penelitian dilaksanakan selama 6 bulan yaitu pada bulan Mei 2020 sampai November 2020.

E. Analisis Hasil

Data hasil penelitian yang berupa diameter zona daya hambat dianalisis dengan uji ANOVA jika terdistribusi normal untuk melihat apakah ada perbedaan efektifitas yang bermakna dari masing-masing cawan petri yang mengandung kontrol positif, kontrol negatif dan kontrol perlakuan sediaan obat kumur ekstrak daun bidara dengan berbagai variasi konsentrasi dalam menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*. Uji non-parametrik yakni uji *Kruskall-Wallis* akan digunakan jika distribusi data tidak normal dan homogen. Data diolah dengan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 21 for windows*.

F. Jadwal Penelitian

Tabel 3.2 Jadwal Penelitian

| No | Jenis Kegiatan | Bulan Kegiatan | | | | | | |
|----|------------------------------|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | Okt | Mei | Jun | Jul | Agt | Sep | Okt |
| 1 | Pembuatan Proposal | | | | | | | |
| 2 | Identifikasi Tanaman | | | | | | | |
| 3 | Penyiapan Alat dan Bahan | | | | | | | |
| 4 | Ekstraksi | | | | | | | |
| 5 | Pembuatan Formula Obat Kumur | | | | | | | |
| 6 | Evaluasi Sediaan Obat Kumur | | | | | | | |
| 7 | Uji Aktivitas Antijamur | | | | | | | |
| 8 | Analisis Data | | | | | | | |

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Sifat fisik sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) memiliki hasil organoleptis yaitu berwarna coklat hingga coklat pekat, pH 5,22-5,28, viskositas 0,952 cP-1,237 cP, dan bobot jenis 1,0153 g/mL-1,0243 g/mL .
2. Berdasarkan penelitian ini aktivitas antijamur sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) terhadap jamur *Candida albicans* memiliki aktivitas zona hambat kategori sedang hingga kuat.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap pengujian stabilitas sediaan obat kumur ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai obat kumur antijamur *Candida albicans*, karena pengujian sifat fisik sediaan tidak cukup untuk mengetahui kestabilan suatu sediaan.
2. Perlu dilakukan inovasi jumlah penambahan kadar ekstrak agar penampilan sediaan obat kumur lebih menarik.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengujian viskositas dengan menggunakan alat yang lebih modern sehingga didapatkan hasil yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, K., Yakub, M., Monika, Yakob, M. A., Yusof, R. J. R., Fauzi, N., Ariffin, M. F. M. (2018). Tumbuhan Bidara. Malaysia: Universitas Malaysia.
- Ahtha, I. A. P. (2012). Perbandingan Daya Antibakteri Pasta Gigi Dan Mouthwash Infusa Teh Hijau Terhadap *Streptococcus mutans*.
- Anastasia, A., & Tandah, M. R. (2017). Formulasi Sediaan Mouthwash Pencegah Plak Gigi Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao L*) Dan Uji Efektivitas Pada Bakteri *Streptococcus mutans*, 3(1), 84–92.
- Andriani, D., Efendi, R., & Harun, N. (2015). Mutu Sirup Buah Pedada (*Sonneratia caseolaris*) Selama Penyimpanan Dengan Penambahan Natrium Benzoat. Riau: Universitas Riau.
- Asngad, A., R, A. B., & Nopitasari. (2018). Kualitas Gel Pembersih Tangan (Handsanitizer) dari Ekstrak Batang Pisang dengan Penambahan Alkohol, Triklosan dan Gliserin yang Berbeda Dosisnya, 4(2), 61–70. <https://doi.org/10.23917/bioeksperimen.v4i1.2795>
- Atikah, N. (2013). Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Herba Kemangi (*Ocimum americanum L*) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Candida albicans*. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Azis. (2019). Analisis In Vitro Aktivitas Antibakteri Daun Sisik Naga (*Drymoglossum pilosellaoides*) Terhadap Bakteri *Vibrio harveyi* dan *Vibrio parahaemolyticus*, 8(2), 86–91.
- Azis, T., Febrizky, S., & Mario, A. D. (2014). Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Persen Yieldalkaloid Dari Daun Salam India (*Murraya koenigii*), 20(2), 1–6.
- Azizah, M., Jeky, & Veronika, I. (2018). Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Jamur Penyebab Penyakit Kulit, 7(1), 1–5.
- Azmi, L. (2016). Pengaruh Penambahan Surfaktan Terhadap Kestabilan Emulsi Solar-Air Sebagai Bahan Bakar Alternatif Pada Mesin Diesel. Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh November.
- Bajan, N. F. B. (2019). Attempt To Long-Term Culculative Jujube (*Ziziphus mauritiana L.*) Fruit Stem Cell Extrack in vitro. Kuala Lumpur: Universitas Malaya. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.36614.73286>
- Bastian, F., Suryani, A., & Sunarti, T. C. (2012). Peningkatan Kecerahan Pada Proses Sintesis Srfaktan Nonionik Alkil Poliglikosida (APG) Berbasis Tapioka Dan Dodekanol, 14(2), 143–150.
- Beda, T. O. (2018). Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Sisik Naga (*Drymoglossum piloselloides (L.) Presl*) Dengan Metode Kolorimetri AlCl₃.

Kupang: Politeknik Kesehatan Kemenkes Kupang.

- Budianto, V. (2010). Optimasi Formula Sabun Transparan Dengan Humectant Gliserin Dan Surfaktan Cocoamidopropyl Betaine: Aplikasi Desain Faktorial. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. (2019). Pengaruh Suhu Dan Waktu Maserasi Terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) Sebagai Sumber Saponin, 7(4), 551–560.
- Effendy, E. (2015). Pengaruh Sari Buah Jeruk dan Jambu pada Penyembuhan Stomatitis Aftosa Rekuren: Kajian pada Tikus Galur Wistar. Jakarta: Universitas Trisakti.
- Ekanursyahfitri. (2017). Mutu Fisik dan Aktivitas Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Sediaan Masker Gel Peel-Off Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Antijerawat. Akademi Farmasi Putra Indonesia Malang: Malang.
- Erawati, T., Ratri, W., Hilmah, & Rosita, N. (2013). Pengaruh Formulasi Terhadap Efektifitas Antimikroba Ekstrak Etanol 70% Daun *Cassia alata* Linn Pada *Candida albicans*, 2(1), 13–17.
- Ermawati, N. (2013). Identifikasi Jamur *Candida albicans* pada Penderita Stomatitis dengan Menggunakan Metode Swab Mukosa Mulut pada Siswa SMK Analis Bhakti Wiyata Kediri. Kediri: Universitas Nusantara PGRI Kediri.
- Fajrina, A., Jubahar, J., & Hardiana, N. (2017). Uji Aktivitas Fraksi Dari Ekstrak Akar Kangkung (*Ipomoea aquatica* Forssk.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*, 9(2).
- Febriani, T. H. (2014). Uji Daya Antifungi Jus Buah Pare (*Momordica charantia* L) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Candida Albicans* Secara In Vitro. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Handayani, F., Sundu, R., & Sari, R. M. (2017). Formulasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri *Streptococcus mutans* Dari Sediaan Mouthwash Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.), 1(8). <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i8.62>
- Hidayanto, A., Manikam, A. S., Pertiwi, W. S., & Harismah, K. (2017). Formulasi Obat Kumur Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum* L) dengan Pemanis Alami Stevia (*Stevia Rebaudiana* Bertoni), 189–194.
- Istiqomah. (2013). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*). Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Jannah, M. (2018). Uji Aktivitas Antikanker Ekstrak Dan Fraksi Daun Bidara Laut (*Ziziphus mauritiana* L.) Terhadap Sel Kanker Payudara (T47D) Melalui Metode MMT. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik

Ibrahim.

- Kadang, Y., AR, N. I., & Saskia. (2018). Formulasi dan Uji mutu Fisik Obat Kumur (Mouthwash) Jus Buah Anggur Merah (*Vistivinifera L.*), *IV*(7), 34–38.
- Karangan, J., Sugeng, B., & Sulardi. (2019). Uji Keasaman Air Dengan Alat Sensor Ph Di STT Migas Balikpapan, *2*(1), 65–72.
- Kemenkes. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 89 Tahun 2015 Tentang Upaya Kesehatan Gigi dan Mulut (2016).
- Kiswandono, A. A. (2011). Skrining Senyawa Kimia Dan Pengaruh Metode Maserasi Dan refluks Pada Biji Kelor (*Moringa oleifera*, Lamk) Terhadap Randemen Esktrak Yang Dihasilkan, *1*(2), 126–134.
- Koirewoa, Y. A., Fatimawati, & Wiyono, W. I. (2012). Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dalam Daun Beluntas (*Pluchea indica L.*), 47–52.
- Kono, S. R., Yamlean, P. V. Y., & Sudewi, S. (2018). Formulasi Sediaan Obat Kumur Herba Patikan Kebo (*Euphorbia hirta*) Dan Uji Antibakteri *Prophyromonas gingivalis*, *7*(1), 37–46.
- Kurniawan, D., Khotimah, S., & Liana, D. F. (2015). Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera Lamk .*) Terhdap *Candida albicans* Secara In Vitro, 1–21.
- Kusriani, R. H., Nawawi, A., & Machter, E. (2011). Penetapan Kadar Senyawa Fenolat Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun, Buah dan Biji Bidara (*Ziziphus Spina-Christi L.*) (pp. 311–318). Bandung: Sekolah tinggi Farmasi Bandung.
- Latifah. (2015). Identifikasi Golongan Senyawa Flavonoid Dan Uji Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Rimpang Kencur *Kaempferia galanga L.* Dengan Metode DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil). Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Laverius, M. F. (2011). Optimasi Tween 8 dan Span 80 Sebagai Emulsifying Agent Serta Carbopol Sebagai Gelling Agent Dalam Sediaa Emulgel Photoprotector Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis L.*): Aplikasi Desain Faktorial. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Lukas, A. (2012). Formulasi Obat Kumur Gambir Dengan Tambahan Pappermint Dan Minyak Cengkeh, *23*(1), 67–76.
- Lutfiyanti, R., Ma'ruf, W. F., & Dewi, E. N. (2012). Aktiviatas Antijamur Senyawa Bioaktif Ekstrak *Gelidium latifolium* Terhadap *Candida albicans*, *1*(1), 26–33.
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif, *7*(2).

- Mumpuni, E., Purwangana, A., Mulatsari, E., & Pratama, R. (2019). Formulasi dan Evaluasi Larutan Pencuci Mulut dengan Bahan Pentadien-3-On, *17*(1), 87–94.
- Mustika, N. (2018). Pembuatan Nanopartikel dari Ekstrak Etanol Daun Pugun Tanah (*Picria felterrae* Lour.) dan Uji Aktivitas Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Mutiawati, V. K. (2016). Pemeriksaan Mikrobiologi pada *Candida Albicans*, *16*(1), 53–63.
- Najib, M. (2017). Ekstraksi Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*) dengan Etil Asetat dan Uji Aktivitas Anti Jamur terhadap *Candida albicans* dan *Aspergillus flavus*. Semarang: Universitas Islam Negeri Walisongo.
- Noviana, L., Kintawati, S., & Susilawati, S. (2018). Kualitas Hidup Pasien dengan Inflamasi Mukosa Mulut (Stomatitis Aftosa Rekuren) di RSGM FKG Unpad. Tasikmalaya: Universitas Padjadjaran. <https://doi.org/10.24198/jkg.v30i1.18191>
- Novitasari, I. W., Khotimah, S., & Liana, D. F. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) Terhadap Pertumbuhan *Salmonella typhi*. Tanjungpura: Universitas Tanjungpura.
- Nugrahwati, F. (2016). Uji aktivitas antipiretik ekstrak daun bidara (*Ziziphus spina christi* L.) Terhadap Mencit jantan (*Musculus*). Makassar: Universitas Islam Negeri Alauddin.
- Nurhadi, G. (2015). Pengaruh Konsentrasi Tween 80 Terhadap Stabilitas Fisik Obat Kumur Minyak Atsiri Herba Kemangi (*Ocimum americanum* L.). Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Nurmadiyanti, A. (2015). Perbedaan Kekuatan Daya Adhesi *Candida albicans* Pada Resin Akrilik Heat Cured dan Nilon Termoplastik. Jember: Universitas Jember.
- Pratama, E., & Arief, A. E. (2018). Formulasi Sediaan Gargarisma dari Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Sebagai Antikandidiasis, *3*(2), 11–16.
- Pulungan, A. S. S. (2017). Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Daun Kunyit (*Curcuma longa* LINN.) Terhadap Jamur *Candida albicans*, *3*(2), 120–124.
- Putri, N. R., Afrianti, R., & Desinta, Z. (2018). Formulasi Obat Kumur Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) dan Uji Efektivitas Antijamur Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*, *3*(1).
- Rachma, M. (2010). Formulasi Sediaan Obat Kumur Yang Mengandung Minyak Atsiri Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) Sebagai Antibakteri *Porphyromonas gingivalis* Penyebab Bau Mulut. Depok: Universitas

Indonesia.

- Rahayu, P. (2013). Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L*) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*. Makassar: Universitas Hasanuddin.
- Rahmaniyah, D. N. K. (2018). Perbandingan Formulasi Sistem Nanoemulsi Dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison Dengan Variasi Konsentrasi Fase Minyak Palm Oil. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Ririn, Tandjung, A. I., & Wagola, S. (2013). Formulasi Sediaan Mouthwash dari Sari Buah Sirih (*Piper betle L.*) Varietas Siriboah, *05(02)*, 153–161.
- Rosari, I. R., Zulfian, & Sjahriani, T. (2014). Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*, *1(2)*, 127–134.
- S, A., Purba, R. A., Sitomurang, N. B., & Marbun, R. A. T. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*, *2(2)*, 69–76.
- Sari, S. H. P. (2012). Efek Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L.*) Pada Laju Endap Darah (LED) Model Hewan Coba Tikus Wistar Jantan Yang Didapar *Candida albicans* Secara Intrakutan. Jember: Universitas Jember.
- Senduk, T. W., Montolalu, L. A. D. Y., & Dotulong, V. (2020). Rendemen Ekstrak Air Rebusan Daun Tua Mangrove *Sonneratia alba* (The rendement of boiled water extract of mature leaves of mangrove *Sonneratia alba*), *11(1)*, 9–15.
- Setyowati, H., Hanifah, H. Z., & Nugraheni, R. P. (2013). Krim Kulit Buah Durian (*Durio zibethinus L.*) Sebagai Obat Herbal Pengobatan Infeksi Jamur *Candida albicans*, 1–7.
- Sitepu, J. S. G. (2010). Pengaruh Variasi Metode Ekstraksi Secara Maserasi dan dengan Alat Soxhlet Terhadap Kandungan Kurkuminoid dan Minyak Atsiri dalam Ekstrak Etanolik Kunyit (*Curcuma domestica Val.*). Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Sopianti, D. S., & Novero, A. (2017). Ekstrak Etanol Daun Salam (*Eugenia Polyantha Wight*) Sebagai Formulasi Obat Kumur, *4(2)*, 158–166.
- Sugiarti, L., & Setyawati, T. (2017). Karakter Mutu Simplisia Rimpang Jahe Di PJ. Cap Klanceng Kusu, *2(5)*, 43–52.
- Sukmawati, A., Laeha, M. N., & Suprpto. (2017). Efek Gliserin sebagai Humectan Terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Vitamin C dalam Sabun Padat, *14(2)*, 40–47.
- Sulistiani, A., Hernawati, S., & Mashartini, A. (2017). Prevalensi dan Distribusi Penderita Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) di Klinik Penyakit Mulut RSGM FKG Universitas Jember pada Tahun 2014, *5(1)*.

- Suryani, N., Adini, S., Stiani, S. N., & Indriatmoko, D. D. (2019). Obat Kumur Herbal Yang Mengandung Ekstrak Etil Asetat Kulit Batang Bintaro (*Cerbera Odollam Gaertn*) Sebagai Antibakteri *Streptococcus mutans* Penyebab Plak Gigi, *17*(2), 48–56.
- Taufiq. (2017). Aktivitas Efek Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Bidara Laut (*Ziziphus mauritiana Lam.*) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* Dan *Eschericia coli*. Makassar: Akademi Farmasi Yamasi Makassar.
- Thantawi, A., Nova, M. M., Marlisa, S., & Bakar, A. (2014). Stomatitis Aphthosa Rekuren (SAR) Minor Multiple Pre Menstruasi (Laporan Kasus), *1*(2), 57–62.
- Tirmiara, N. (2018). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Gel Vitamin E (Alfa Tokoferol) Sebagai Skin Anti-Aging. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Zahrah, F. (2018). Formulasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri *Staphylococcus aureus* Pada Sediaan Obat Kumur Berbasis Nanopartikel Perak. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.