

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI FORMULA GEL EKSTRAK
BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L) TERHADAP BAKTERI
Staphylococcus aureus PADA *STOMATITIS AFTOSA REKUREN***

SKRIPSI

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi



Diajukan oleh:

Umaimatun Nakhil

NIM: 16.0605.0001

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG
MAGELANG**

2020

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI FORMULA GEL EKSTRAK
BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L) TERHADAP BAKTERI
Staphylococcus aureus PADA STOMATITIS AFTOSA REKUREN**

PERSETUJUAN PEMBIMBING

Skripsi yang diajukan oleh :

Umaimatun Nakhil
NPM : 16.0605.0001

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Tanggal


(Ratna Wijayatri, M.Sc., Apt)
NIDN. 0505128501

17 Januari 2020

Pembimbing Pendamping

Tanggal


(Heni Lutfiyati, M.Sc., Apt)
NIDN. 0619020300

17 januari 2020

PENGESAHAN SKRIPSI BERJUDUL

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI FORMULA GEL EKSTRAK
BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L) TERHADAP BAKTERI
Staphylococcus aureus PADA STOMATITIS AFTOSA REKUREN**

Oleh :

Umaimatun Nakhil

NIM : 16.0605.0001

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi (S1)
Universitas Muhammadiyah Magelang
pada tanggal: 31 Januari 2020

Mengetahui
Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Magelang
Dekan



Widiyanto

(Puguh Widiyanto, S. Kp., M. Kep)

NIDN. 0621027203

Panitia Penguji:

1. Tiara Mega Kusuma, M.Sc., Apt

2. Ratna Wijayatri, M.Sc., Apt

3. Heni Lutfiyati, M.Sc., Apt

Tanda tangan

Tiara Mega Kusuma

Ratna Wijayatri

Heni Lutfiyati

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

Umah dan Abah,

Ungkapan rasa hormat dan baktiku

Kakak-kakaku dan Almamaterku

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang saya tulis ini tidak memuat karya atau bagian karya orang lain, kecuali yang telah disebutkan dalam kutipan dan daftar pustaka, dengan mengikuti ketentuan sebagaimana layaknya karya ilmiah.

Apabila di kemudian hari ditemukan indikasi plagiarisme dalam naskah ini, maka saya bersedia menanggung segala sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Magelang, 31 Januari 2020

Perulis



(Umaimatun Nakhil)

PRAKATA

Bismillahirrohmanirrohiim,

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillah rabbil'alamiin, pujian dan syukur kehadirat Allah *Azza wa jalla, rabb* semesta alam yang telah memberikan nikmat yang tak terhitung dan tak terharga serta senantiasa memberikan rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul "UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI FORMULA GEL EKSTRAK BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus aureus* PADA STOMATITIS AFTOSA REKUREN". Shalawat serta salam juga penulis haturkan kepada baginda Rasulullah Muhammad *Shalallahu 'alaihi wasallam*, sang *rahmatan lil 'alamin* yang telah membawa manusia kepada zaman yang penuh dengan ilmu pengetahuan, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi sebagai syarat untuk mendapatkan gelar kesarjanaan strata satu bidang farmasi pada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang.

Penulisan skripsi ini dapat diselesaikan atas dasar bantuan berbagai pihak, maka dengan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang tulus serta rasa hormat kepada :

1. Ratna Wijayatri, M.Sc., Apt dan Heni Lutfiyati, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing I dan II, yang senantiasa memberikan bimbingannya untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Tiara Mega Kusuma, M.Sc., Apt selaku dosen penguji dalam sidang skripsi ini.
3. Puguh Widiyanto, S. Kp., M. Kep, selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang yang telah mengesahkan dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.
4. Seluruh dosen program studi S1 Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang yang telah mendidik dan berbagi ilmu sehingga saya dapat menyelesaikan studi strata satu saya.

5. Abah Muhammad Solihin Mahmudi dan Umah Azizah tercinta serta seluruh saudara kandungku (Mba Ivaul Milla, Mas Muhammad Mudafi'ulhaq, Mba Autsaun Niswa, Mba Multazimatul Uhda) atas segala do'a dan segala dukungan yang diberikan.
6. Addin Mashun Farhani, atas do'a dan dukungannya selama ini, sehingga menjadikan motivasi bagi saya untuk terus bersemangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Isabella Meliawati Sikumbang, yang telah banyak membantu selama penelitian berlangsung.
8. Teman-teman seperjuangan (Desi, Iin, Sita, Laras, Nadya, Tyas) dan teman-teman jurusan S1 Farmasi angkatan 2016 yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu
9. DIKTI atas pendanaan Penelitian dalam PKM (SK DIKTI Nomor: B/81/B.B3/KM.02.01/2019)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
INTISARI.....	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Belimbing Wuluh	5
B. <i>Staphylococcus aureus</i>	9
1. Definisi <i>Staphylococcus aureus</i>	9
C. <i>Stomatitis Aftosa Rekuren</i>	11
D. Sediaan Gel	19
E. Metode Uji Antimikroba.....	27
F. Kerangka Teori.....	30
G. Kerangka Konsep.....	31
H. Hipotesis.....	32
BAB II METODE PENELITIAN	33
A. Alat dan Bahan.....	33
B. Cara Penelitian	38
C. Analisis Hasil	44

D. Jadwal Penelitian.....	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
A. Kesimpulan	54
B. Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Buah Belimbing Wuluh.....	5
Gambar 2.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	10
Gambar 2.2 SAR Tipe Minor.....	16
Gambar 2.3 SAR Tipe Mayor	17
Gambar 2.4 SAR Tipe Herpetiformis	18
Gambar 2.5 Kerangka Teori.....	30
Gambar 2.6 Kerangka Konsep	31
Gambar 3.1 Desain Penelitian.....	43

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi respon hambatan pertumbuhan	29
Tabel 3.1 Formula Gel Ekstrak Buah Belimbing Wuluh	40
Tabel 3.2 Jadwal Penelitian.....	44

INTISARI

Penyakit mulut yang paling umum terjadi adalah *stomatitis aftosa rekuren* atau sariawan. Salah satu tanaman yang digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional adalah buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L). Tanaman ini memiliki manfaat sebagai pengobatan sariawan, sakit gigi, batuk. Kandungan buah belimbing wuluh yang berfungsi sebagai antibakteri adalah flavonoid, tanin dan saponin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi optimal ekstrak belimbing wuluh yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan gel dengan evaluasi fisik yang berkualitas dan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Determinasi tanaman belimbing wuluh dilakukan kemudian buah belimbing wuluh diekstraksi menggunakan etanol 70% dengan metode maserasi. Formula gel untuk sariawan dibuat dengan 3 variasi konsentrasi ekstrak yaitu F1 (40%), F2 (45%) dan F3 (50%). Hasil evaluasi fisik gel menunjukkan bahwa ketiga formula bertekstur kental, berwarna coklat dengan bau khas belimbing wuluh, homogen, pH 5, viskositas 190-260 dPas, dan daya sebar 2,5-4,2 cm. Pengujian aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi padat. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata zona hambat tiap perlakuan yaitu untuk kontrol positif 46.6 mm, kontrol negatif 0 mm, F1 17.7 mm, F2 19.3 mm, dan F3 26.7 mm. Berdasarkan penelitian ini, dapat diketahui bahwa ekstrak belimbing wuluh memiliki aktivitas antibakteri dan dapat menjadi sediaan gel untuk sariawan dengan konsentrasi optimal pada F3 (50%), hal ini ditunjukkan dengan diameter zona hambat terbesar terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

Kata Kunci: Antibakteri, *Averrhoa bilimbi* L, gel, *Stomatitis aftosa rekuren*

ABSTRACT

The most common oral disease is recurrent aphthous stomatitis or thrush. One of the plants used by Indonesian people as traditional medicine is wuluh starfruit (*Averrhoa bilimbi* L). This plant has benefits as a treatment for thrush, toothache, cough. The content of wuluh starfruit that functions as an antibacterial are flavonoids, tannins and saponins. The purpose of this study was to determine the optimal concentration of wuluh starfruit extract which can be formulated in gel dosage form with qualified physical evaluation and has antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. The determination of wuluh starfruit plants is carried out, then wuluh starfruit extracted using 70% ethanol by maceration method. Gel formula for canker sores is made with 3 variations of extract concentration, namely F1 (40%), F2 (45%) and F3 (50%). The result showed that the three formulas were thick, brown with a characteristics smell of wuluh starfruit, homogeny, pH 5, viscosity 190-260 dPas and the spreadability test was 2,5-4,2 cm. Testing antibacterial activity using the solid diffusion method. The results showed that the average inhibition zone for each treatment was positive control 46.6 mm, negative control 0 mm, F1 17.7 mm, F2 19.3 mm, and F3 26.7 mm. Based on this research, it can be seen that wuluh starfruit extract has antibacterial activity and can be a gel dosage for canker sores with an optimal concentration of F3 (50%), this is indicated by the diameter of the biggest inhibitory zone against *Staphylococcus aureus* bacteria.

Keywords: Antibacterial, *Averrhoa bilimbi* L, gel, Recurrent aphthous stomatitis

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Penyakit gigi dan mulut merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi perhatian di seluruh dunia khususnya di Indonesia. Penyakit mukosa mulut yang paling umum terjadi adalah *Stomatitis Aftosa Rekuren* (SAR). SAR merupakan suatu peradangan jaringan lunak mulut yang munculnya ditandai oleh ulkus yang rekuren tanpa disertai gejala penyakit lain (Thantawi *et al.*, 2014). Di Indonesia orang awam lebih mengenalnya dengan istilah sariawan (Suling *et al.*, 2013).

Prevalensi ulserasi dalam mulut di seluruh dunia diketahui 4%, dan SAR merupakan penyakit dengan prevalensi terbesar yaitu 25% (Amtha *et al.*, 2018). SAR paling sering muncul di rongga mulut, terjadi 20% dari populasi dan 2% diantaranya merasa sangat menderita. 2-4 Jumlah wanita yang menderita SAR lebih banyak daripada laki-laki, dan lebih sering terjadi pada usia dekade kedua dan tiga (Apriasari dan Tuti, 2010). *Stomatitis aftosa rekuren* merupakan penyakit yang menyerang berbagai kalangan usia, baik anak-anak, remaja, dewasa, maupun lansia dan sering timbul pada mukosa mulut yang tidak berkeratin (Amtha *et al.*, 2018).

Indonesia sebagai negara tropis memiliki beraneka ragam tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebanyak-banyaknya untuk kepentingan manusia. Masyarakat Indonesia sejak zaman dahulu telah mengenal tanaman yang mempunyai kandungan obat atau dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit (Agustina,

et al., 2016). Gaya hidup kembali ke alam (*back to nature*) menjadi tren saat ini sehingga masyarakat kembali memanfaatkan berbagai bahan alam, termasuk pengobatan dengan tumbuhan obat (Pertiwi *et al.*, 2016)

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) merupakan salah satu jenis tanaman yang sering digunakan sebagai obat tradisional. Hasil penelitian buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) mengandung zat aktif antara lain flavonoid, tanin dan saponin yang berkhasiat sebagai antibakteri (Anggraini dan Saputra, 2016). Berdasarkan penelitian sebelumnya, aktivitas antibakteri belimbing wuluh berhubungan dengan keberadaan zat bioaktif turunan flavonoid seperti luteolin dan apigenin (Yulianingsih, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh St Maryam dkk (2015) terhadap sampel buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L), ekstrak etanol buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) pada konsentrasi 0,4% telah mampu memberikan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* (Maryam *et al.*, 2015). *Staphylococcus aureus* yang awalnya komensal bisa menjadi patogen ketika terjadi penurunan imunitas tubuh yang membuat bakteremia dan infeksi sistemik pada mukosa mulut. *Staphylococcus aureus* ketika menginfeksi selaput mukosa diasosiasikan melalui berbagai kondisi patologi yaitu nekrosis, peradangan dan pembentukan abses atau sariawan (Rieuwpassa dan Megasari, 2012), sehingga belimbing wuluh bisa digunakan sebagai alternatif pada penyembuhan sariawan dengan membuat inovasi baru dalam formulasi sediaan yang membuat nyaman dan mudah digunakan terutama untuk anak-anak yaitu sediaan gel.

Gel adalah pembawa yang digunakan dengan tujuan pemberian obat pada bagian mukosa, salah satunya adalah mukosa mulut. Gel mengandung basis gel baik yang bersifat hidrofilik maupun hidrofobik. Basis gel hidrofilik menimbulkan efek pendinginan pada kulit saat digunakan, mempunyai daya lekat yang tinggi, mudah dicuci dengan air dan pelepasan obatnya baik (Mursyid, 2017). Berdasarkan pertimbangan di atas maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pada konsentrasi berapa ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) dapat dijadikan sebagai sediaan gel sariawan yang memiliki efektivitas daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana sifat fisik sediaan gel sariawan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*)?
2. Bagaimana aktivitas antibakteri sediaan gel sariawan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) terhadap *Staphylococcus aureus*?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui sifat fisik sediaan gel sariawan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L).
2. Mengetahui aktivitas antibakteri sediaan gel sariawan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) terhadap *Staphylococcus aureus*.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi dalam bidang penelitian uji aktivitas antibakteri formula gel untuk *stomatitis aftosa rekuren* dari ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) dan dapat dijadikan tambahan kepustakaan dalam pengembangan penelitian selanjutnya.

2. Bagi peneliti

Memberikan tambahan pengetahuan tentang uji aktivitas antibakteri formula gel untuk *stomatitis aftosa rekuren* dari ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L).

3. Bagi masyarakat

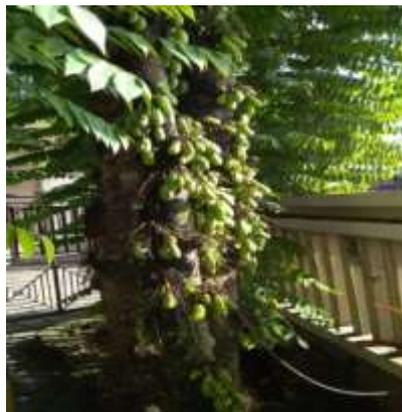
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai pemanfaatan buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) dalam rangka mengembangkan produk obat-obatan tradisional untuk mengobati *stomatitis aftosa rekuren* atau sariawan.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA
A. Belimbing Wuluh

1. Uraian Tumbuhan

Keaneka ragaman tumbuhan yang dimiliki Indonesia merupakan salah satu nikmat yang diberikan Sang Pencipta alam semesta. Banyak manfaat yang biasa didapatkan dari tumbuh-tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang banyak dimanfaatkan adalah buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) (Parikesit M, 2011).

Belimbing adalah nama Melayu untuk jenis tanaman buah dari keluarga Oxalidaceae, marga *Averrhoa*. Tanaman belimbing dibagi menjadi dua jenis, yaitu belimbing manis (*Averrhoa carambola*) dan belimbing asam (*Averrhoa bilimbi* L) atau lazim pula disebut belimbing wuluh. Belimbing wuluh berasal dari Kepulauan Maluku dan menyebar ke seluruh bagian Negara Indonesia (Suryaningsih, 2017).



Gambar 1.1. Buah Belimbing Wuluh

2. Klasifikasi Tumbuhan

Klasifikasi ilmiah tanaman belimbing wuluh adalah (Rahayu, 2013):

Kingdom	: <i>Plantae</i> ,
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i> ,
Superdivisio	: <i>Spermatophyta</i> ,
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i> ,
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> ,
Sub-kelas	: <i>Rosidae</i> ,
Ordo	: <i>Geraniales</i> ,
Familia	: <i>Oxalidaceae</i> ,
Genus	: <i>Averrhoa</i> ,
Spesies	: <i>Averrhoa bilimbi</i> L

3. Morfologi Tumbuhan

Belimbing wuluh disebut juga sebagai belimbing sayur yang merupakan tumbuhan yang hidup pada ketinggian 5 hingga 500 meter di atas permukaan laut. Ditanam sebagai pohon buah, kadang tumbuh liar. Pohon belimbing bisa tumbuh dengan ketinggian mencapai 5-10 meter. Batang utamanya pendek dan cabangnya rendah. Batangnya bergelombang (tidak rata). Daunnya majemuk, berselang-seling, panjang 30-60 cm dan berkelompok di ujung cabang. Pada setiap daun terdapat 11 sampai 37 anak daun yang berselang-seling atau setengan berpasangan. Anak daun berbentuk oval (Rahayu, 2013).

Buahnya memiliki rasa asam sering digunakan sebagai bumbu masakan dan campuran ramuan jamu. Bunganya kecil, muncul langsung dari batang dengan tangkai bunga berambut. Buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) berbentuk elips hingga seperti torpedo, dengan panjang 4-10 cm. warna buah ketika muda hijau, dengan sisa kelopak bunga menempel diujungnya. Jika masak buahnya berwarna kuning atau kuning pucat. Daging buahnya berair dan sangat asam. Kulit buah berkilap dan tipis. Bijinya kecil (6 mm), berbentuk pipih, dan berwarna coklat, serta tertutup lender (Rahayu, 2013).

4. Kandungan kimia tumbuhan

Buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) mengandung banyak vitamin C alami yang berguna sebagai penambah daya tahan tubuh dan perlindungan terhadap berbagai penyakit. Belimbing wuluh mempunyai kandungan unsur kimia yang disebut asam oksalat dan kalium. Menurut Herlih (1993) dari hasil pemeriksaan kandungan kimia buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) mengandung golongan senyawa oksalat, minyak menguap, fenol, flavonoid, dan pectin (Parikesit M, 2011).

Ekstrak etanol dari buah belimbing menunjukkan uji positif pada pengujian flavanoid dan terpenoid. Dari penelitian senyawa flavonoid bersifat aktif sebagai antimikroba. Senyawa flavonoid merupakan salah satu antimikroba yang bekerja dengan mengganggu fungsi membrane sitoplasma (Rahayu, 2013).

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 efektif menghambat pertumbuhan virus, bakteri, dan jamur. Flavonoid bekerja dengan cara denaturasi protein sehingga meningkatkan permeabilitas membran sel. Denaturasi protein menyebabkan gangguan dalam pembentukan sel sehingga merubah komposisi komponen protein. Fungsi membran sel yang terganggu dapat menyebabkan meningkatnya permeabilitas sel, sehingga mengakibatkan kerusakan sel jamur. Kerusakan tersebut menyebabkan kematian sel jamur. Hal ini sesuai dengan penelitian Jawetz, flavanoid merupakan senyawa fenol yang dapat menyebabkan denaturasi protein dan berfungsi sebagai anti bakteri dan anti jamur. Denaturasi protein dapat merusak sel secara permanen dan tidak bisa diperbaiki lagi (Rahayu, 2013).

5. Manfaat Buah Belimbing Wuluh

Di kalangan masyarakat belimbing wuluh ternyata sangat populer, bahkan melebihi belimbing manis. Perasan air buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) sangat baik untuk asupan kekurangan vitamin C. banyak hasil penelitian yang menyebutkan potensi suatu tanaman dalam mengobati penyakit tertentu ataupun sebagai antibakteri. Akan tetapi, penggunaan bahan antimikroba kimia, di lingkungan masyarakat dalam produk pangan lebih populer. Ini karena hasilnya sebagai pengawet lebih efektif dan biayanya relative murah (Parikesit M, 2011).

Ada yang memanfaatkan buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) untuk dibuat manisan dan sirup, sebagai obat untuk sariawan, sakit perut, gondongan, rematik, batuk rejan, gusi berdarah, sakit gigi berlubang,

memperbaiki fungsi pencernaan, untuk membersihkan noda pada kain, menghilangkan bau amis, sebagai bahan kosmetik serta mengkilapkan barang-barang yang terbuat dari kuningan (Rahayu, 2013).

B. *Staphylococcus aureus*

1. Definisi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri berbentuk bulat dengan diameter 0,8-1 mikron, bergerombol menyerupai untaian anggur, gram positif, non motil, tidak membentuk spora, beberapa strain yang langsung diambil dari penderita membentuk semacam kapsul, koloni berwarna kuning emas, hemolisis pada *blood agar*, dapat tumbuh dalam media dengan konsentrasi NaCl hingga 15% (pada media MSA berwarna kuning) (Tyasningsih *et al.*, 2010).

Staphylococcus aureus tumbuh pada suhu 6,5-46o C dan pada pH 4,2-9,3. Koloni tumbuh dalam waktu 24 jam dengan diameter mencapai 4 mm. *Staphylococcus aureus* membentuk pigmen lipochrom yang menyebabkan koloni tampak berwarna kuning keemasan dan kuning jeruk. *Staphylococcus aureus* pada media Mannitol Salt Agar (MSA) akan terlihat sebagai pertumbuhan koloni berwarna kuning (Dewi, 2013).

Staphylococcus aureus merupakan salah satu flora normal yang dapat menyebabkan infeksi beragam pada jaringan tubuh seperti infeksi pada kulit misalnya jerawat dan bisul. Keberadaan bakteri ini, justru diperkirakan terdapat pada 20 persen orang dengan kondisi kesehatan yang tampaknya baik (Sarlina *et al.*, 2017).

2. Klasifikasi *Staphylococcus aureus*



Gambar 2.1 *Staphylococcus aureus*

Sumber: https://apic.org/monthly_alerts/staphylococcus-aureus/

Menurut Ferianto (2012) klasifikasi bakteri *Staphylococcus aureus*

sebagai berikut:

- Divisi : *Protophyta*
- Kelas : *Schizomycetes*
- Ordo : *Eubacteriales*
- Family : *Micrococceae*
- Genus : *Staphylococcus*
- Spesies : *Staphylococcus aureus*.

3. Patogenesis

Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram positif yang hidup secara fakultatif anaerob, berbentuk bulat nampak seperti sekumpulan anggur, tidak bergerak, dan tidak berspora. Bakteri ini terdapat pada kulit dan dalam hidung atau tenggorokan manusia. Bakteri ini dapat menyebabkan sejumlah penyakit dari penyakit kulit ringan seperti infeksi kulit, *acne vulgaris*,

cellulitis folliculitis sampai penyakit berat seperti pneumonia, meningitis, *osteomyelitis endocarditis, toxic shock syndrome, dan septicemia*. Bakteri ini termasuk golongan prokariotik (bersel tunggal) dengan struktur selnya hanya terdiri dari dinding sel, membran sel, ribosom, dan bahan genetik. Perbedaan dasar antara bakteri gram positif dengan bakteri gram negatif terletak pada komponen dinding selnya. Dinding sel bakteri berfungsi melindungi dan memberi bentuk sel. Terdapat lapisan permukaan yang disebut membran sel yang terdiri dari membran plasma tunggal yang dikelilingi inding sel tebal berupa peptidoglikan. Membran tersebut berfungsi memisahkan sel dengan lingkungan di luar sel, terutama untuk melindungi inti sel dan sistem kelangsungan hidup yang bekerja di dalam sitoplasma. Ribosom merupakan partikel kecil yang berfungsi sebagai sintesis protein. Bahan genetik pada bakteri ini terdiri atas satu molekul DNA untai ganda berbentuk lingkaran yang berfungsi membawa informasi-informasi genetik, yang akan menentukan sifat-sifat jasad tersebut dan terdapat bahan genetik tambahan yang disebut plasmid. Bakteri ini juga dilengkapi dengan pili yang merupakan saluran untuk perpindahan bahan genetik (DNA) dari satu sel ke sel lain (Alfiyah, 2012).

C. Stomatitis Aftosa Rekuren

1. Definisi *Stomatitis Aftosa Rekuren*

Stomatitis sendiri berarti inflamasi pada mulut. Inflamasi ini dapat disebabkan oleh kondisi mulut itu sendiri (seperti susunan gigi yang buruk), cedera mulut akibat makanan atau minuman panas, atau oleh kondisi yang memengaruhi seluruh tubuh (seperti obat-obatan, reaksi alergi, atau infeksi)

(Yogasedana *et al.*, 2015). *Stomatitis aftosa rekuren* (SAR) adalah suatu peradangan dengan tanda khas berupa adanya ulser oval rekuren pada mukosa mulut tanpa tanda-tanda adanya penyakit lain. Ulser mempunyai ukuran yang bervariasi 1-30 mm, tertutup selaput kuning keabu-abuan, berbatas tegas, dan dikelilingi pinggiran yang eritematus dan dapat bertahan untuk beberapa hari atau bulan. Karakteristik ulser yang sakit terutama terjadi pada mukosa mulut yang tidak berkeratin yaitu mukosa bukal, labial, lateral dan ventral lidah, dasar mulut, palatum lunak dan mukosa orofaring. SAR dapat membuat frustrasi pasien dan dokter gigi dalam merawatnya karena kadang-kadang sebelum ulser yang lama sembuh ulser baru dapat timbul dalam jumlah yang lebih banyak (Banuarea, 2009). Penyakit mulut yang paling umum terjadi adalah *stomatitis aftosa rekuren* (SAR) dan *ulkus traumatikus*, yang biasa dikenal dengan nama sariawan oleh masyarakat awam (Amtha *et al.*, 2018).

2. Etiologi dan Patogenesis

Etiologi dan patogenesis SAR belum diketahui pasti. Ulser pada SAR bukan karena satu faktor saja tetapi terjadi dalam lingkungan yang memungkinkannya berkembang menjadi ulser. Faktor-faktor ini terdiri dari trauma, stres, hormonal, genetik, merokok, alergi dan infeksi mikroorganisme atau faktor imunologi. Dokter gigi sebaiknya mempertimbangkan bahwa faktor-faktor tersebut dapat memicu perkembangan ulser SAR (Banuarea, 2009).

a. Genetik

Faktor ini dianggap mempunyai peranan yang sangat besar pada pasien yang menderita SAR. Faktor genetik SAR diduga berhubungan dengan peningkatan jumlah *human leucocyte antigen* (HLA), namun beberapa ahli masih menolak hal tersebut. HLA menyerang sel-sel melalui mekanisme sitotoksik dengan jalan mengaktifkan sel mononukleus ke epitelium. Sircus berpendapat bahwa bila kedua orangtua menderita SAR maka besar kemungkinan timbul SAR pada anak-anaknya. Pasien dengan riwayat keluarga SAR akan menderita SAR sejak usia muda dan lebih berat dibandingkan pasien tanpa riwayat keluarga SAR.

b. Trauma

Ulser dapat terbentuk pada daerah bekas terjadinya luka penetrasi akibat trauma. Pendapat ini didukung oleh hasil pemeriksaan klinis, bahwa sekelompok ulser terjadi setelah adanya trauma ringan pada mukosa mulut. Umumnya ulser terjadi karena tergigit saat berbicara, kebiasaan buruk (*bruksism*), atau saat mengunyah, akibat perawatan gigi, makanan atau minuman yang terlalu panas. Trauma bukan merupakan faktor yang berhubungan dengan berkembangnya SAR pada semua penderita tetapi trauma dapat dipertimbangkan sebagai faktor pendukung.

c. Alergi

Alergi adalah suatu respon imun spesifik yang tidak diinginkan (hipersensitifitas) terhadap alergen tertentu. Alergi merupakan suatu reaksi antigen dan antibodi. Antigen ini dinamakan alergen, merupakan substansi

protein yang dapat bereaksi dengan antibodi, tetapi tidak bisa membentuk antibodinya sendiri. SAR dapat terjadi karena sensitifitas jaringan mulut terhadap beberapa bahan pokok yang ada dalam pasta gigi, obat kumur, lipstik atau permen karet dan bahan gigi palsu atau bahan tambalan serta bahan makanan. Setelah berkontak dengan beberapa bahan yang sensitif, mukosa, akan meradang dan edematous. Gejala ini disertai dengan rasa panas, kadang-kadang timbul gatal-gatal, dapat juga berbentuk vesikel kecil, tetapi sifatnya sementara dan akan pecah membentuk daerah erosi kecil dan ulser yang kemudian akan berkembang menjadi SAR.

d. Stres

Stres merupakan respon tubuh dalam menyesuaikan diri terhadap perubahan lingkungan yang terjadi terus menerus yang berpengaruh terhadap fisik dan emosi. Stres dinyatakan merupakan salah satu faktor yang berperan secara tidak langsung terhadap ulser stomatitis rekuren ini. Aktifnya hormon glukokortikoid pada orang yang mengalami stress dapat menyebabkan meningkatnya katabolisme protein sehingga sintesis protein menurun. Akibatnya metabolisme sel terganggu sehingga rentan terhadap rangsangan atau mudah terjadi ulser. Menurut penelitian McNally, menunjukkan kebanyakan orang yang menderita ulser mempunyai level stres yang meningkat. Misalnya stres karena kematian anggota keluarga sangat berperan dalam menyebabkan terjadinya ulser mulut.

e. Hormonal

Pada wanita sekelompok SAR sering terlihat di masa pra menstruasi bahkan banyak yang mengalaminya berulang kali. Keadaan ini diduga berhubungan dengan faktor hormonal. Hormon yang dianggap berperan penting adalah estrogen dan progesteron. Dua hari sebelum menstruasi akan terjadi penurunan estrogen dan progesterone secara mendadak. Penurunan estrogen mengakibatkan terjadinya penurunan aliran darah sehingga suplai darah utama ke daerah perifer menurun dan terjadinya gangguan keseimbangan sel-sel termasuk rongga mulut, memperlambat proses keratinisasi sehingga menimbulkan reaksi yang berlebihan terhadap jaringan mulut dan rentan terhadap iritasi lokal sehingga mudah terjadi SAR. Progesteron dianggap berperan dalam mengatur pergantian epitel mukosa mulut.

3. Gambaran Klinis

Ada tiga tahap perkembangan ulser SAR, yaitu :

- a. Tahap pra-ulserasi, meliputi infiltrasi sel mononukleus ke dalam inti vakuola epitelium. Tahap ini diikuti dengan degenerasi sel epitel suprabasal yang disertai oleh mononukleus, sebagian besar limfosit masuk ke dalam lamina propria.
- b. Tahap ulserasi, meliputi penambahan infiltrasi sel mononukleus pada jaringan (terutama epitelium). Tahap ini disertai edema yang lebih luas dan degenerasi dari epitelium, yang berkembang menjadi ulser yang sebenarnya dengan membran fibrin yang menyelubungi ulser.

c. Tahap penyembuhan, meliputi regenerasi dari epitelium. Tidak semua SAR mempunyai tanda-tanda klinis yang sama. Terlihat adanya variasi pada ukuran, kedalaman, dan rentang waktu terjadinya ulser. Berdasarkan hal tersebut SAR dibagi menjadi tiga tipe yaitu *stomatitis aftosa rekuren* tipe minor, *stomatitis aftosa rekuren* tipe mayor, dan *herpetiformis*.

1) SAR Tipe Minor

Tipe minor (disebut juga *Mikulicz's aphthae*) mengenai sebagian besar pasien SAR yaitu 75% sampai dengan 85% dari keseluruhan SAR, yang ditandai dengan adanya ulser berbentuk bulat dan oval, dangkal, dengan diameter 1-10 mm, dan dikelilingi oleh pinggiran yang eritematous. Ulserasi dari tipe minor cenderung mengenai daerah-daerah non-keratin, seperti mukosa labial, mukosa bukal dan dasar mulut. Ulserasi bisa tunggal atau merupakan kelompok yang terdiri atas 4-5 ulser dan akan sembuh dalam waktu 10-14 hari tanpa meninggalkan bekas jaringan parut.



Gambar 2.2 SAR Tipe Minor

Sumber: www.dictio.id/

2) SAR Tipe Mayor

Tipe mayor (*Periadenitis mucosa necrotica recurrens* atau penyakit *Sutton*) diderita 10%-15% dari penderita SAR dan lebih parah dari tipe

minor. Ulser biasanya tunggal, berbentuk oval dan berdiameter sekitar 1-3 cm, berlangsung selama 4 minggu atau lebih dan dapat terjadi pada bagian mana saja dari mukosa mulut, termasuk daerah-daerah berkeratin.

Ulser yang besar, dalam serta bertumbuh dengan lambat biasanya terbentuk dengan bagian tepi yang menonjol serta eritemaous dan mengkilat, yang menunjukkan bahwa terjadi edema. Selalu meninggalkan jaringan parut setelah sembuh dan jaringan parut tersebut terjadi karena keparahan dan lamanya ulser.



Gambar 2.3 SAR Tipe Mayor

Sumber: media.unpad.ac.id

3) SAR Tipe Herpetiformis

Istilah herpetiformis pada tipe ini dipakai karena bentuk klinisnya (yang dapat terdiri dari 100 ulser kecil-kecil pada satu waktu) mirip dengan *gingivostomatitis herpetik primer*, tetapi virus-virus herpes tidak mempunyai peran etiologi pada SAR tipe herpetiformis. SAR tipe herpetiformis jarang terjadi yaitu sekitar 5%-10% dari semua kasus SAR. Setiap ulser berbentuk bulat atau oval, mempunyai diameter 0,5- 3,0 mm dan bila ulser bergabung bentuknya tidak teratur. Setiap ulser

berlangsung selama satu minggu sampai dua bulan dan tidak akan meninggalkan jaringan parut ketika sembuh.



Gambar 2.4 SAR Tipe Herpetiformis

Sumber: [/repository.usu.ac.id/](http://repository.usu.ac.id/)

4. Terapi dan Perawatan

Terapi SAR dilakukan secara simtomatik ditujukan untuk mengurangi rasa sakit, memperpendek masa perjalanan lesi, mengurangi jumlah dan besar ulser atau mencegah munculnya lesi baru. Banyak obat-obatan, termasuk vitamin, obat kumur antiseptik, steroid topikal dan imunomodulator sistemik, dianjurkan sebagai pengobatan untuk SAR. Untuk kasus ringan, bisa diberikan antiseptik topikal dan anastesi yang melindungi ulser dari gesekan dalam rongga mulut saat berfungsi dan melindungi agar tidak berkontak langsung dengan makanan yang asam atau pedas dan untuk mengurangi rasa perih. Pada kasus yang lebih berat dapat diberikan salep yang mengandung topikal steroid atau obat sistemik bila penderita tidak merespon terhadap obat topikal.

D. Sediaan Gel

1. Definisi Gel

Gel merupakan sistem yang terdiri dari suspensi yang terbuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul anorganik yang besar, terpenetrasi dalam cairan (Depkes RI, 1995). Gel mengandung larutan bahan aktif tunggal atau campuran dengan pembawa yang bersifat hidrofilik maupun hidrofobik. Basis dari gel merupakan senyawa hidrofilik sehingga memiliki konsistensi lembut. Efek penguapan kandungan air yang terdapat pada basis gel memberikan sensasi dingin saat diaplikasikan pada kulit. Sediaan gel hidrofilik memiliki sifat daya sebar yang baik pada permukaan kulit. Keuntungan dari gel adalah pelepasan obat dari sediaan dinilai baik, zat aktif dilepaskan dalam waktu yang singkat dan nyaris semua zat aktif dilepaskan dari pembawanya (Voight, 1994).

Gel yang baik harus memenuhi persyaratan sebagai berikut (Wulandari, 2015):

a. Homogen

Bahan obat dan dasar gel harus mudah larut atau terdispersi dalam air atau pelarut yang cocok atau menjamin homogenitas sehingga pembagian dosis sesuai dengan tujuan terapi yang diharapkan.

b. Bahan dasar yang cocok dengan zat aktif

Bila ditinjau dari sifat fisika dan kimia bahan dasar yang digunakan harus cocok dengan bahan obat sehingga dapat memberikan efek terapi yang diinginkan.

c. Konsistensi gel menghasilkan aliran pseudoplastis tiksotropik

Karena sifat aliran ini sangat penting pada penyebaran sediaan. Sediaan akan mudah dioleskan pada kulit tanpa penekanan yang berarti dan mudah dikeluarkan dari wadah misalnya tube.

d. Stabil

Gel harus stabil dari pengaruh lembab dan suhu selama penggunaan dan penyimpanan. Secara umum gel diklasifikasikan menjadi 4 yaitu, gel organik, gel anorganik, hidrogel, dan organogel. Hidrogel merupakan polimer hidrofilik yang mengandung 85–95% air atau campuran air dengan alkohol. Setelah pemakaian, hidrogel memberikan sensasi dingin pada kulit karena adanya pelarut yang menguap. Selain itu, hidrogel akan meninggalkan lapisan film tipis transparan elastis dengan daya lekat yang tinggi, tidak menyumbat pori kulit, tidak menghambat fungsi fisiologi kulit serta mudah dicuci air (Voight, 1994).

Komposisi utama dalam sediaan gel adalah air (85-95%) dan gelling agent. Konsistensi gel berasal dari gelling agent yang biasanya berbentuk polimer dan membentuk struktur tiga dimensi. Gel biasanya berwarna transparan, warna transparan tersebut didapat apabila semua bahan terlarut atau terdispersi secara koloidal, misalnya sampai dalam ukuran submicron (Wulandari, 2015).

2. Basis Gel

Basis Gel Berdasarkan komposisinya, basis gel dapat dibedakan menjadi basis gel hirofobik dan basis gel hidrofilik

a. Basis gel hidrofobik

Pada gel hidrofobik, umumnya terdiri dari partikel-partikel anorganik. Jika ditambahkan ke dalam fase pendispersi, hanya sedikit sekali terjadi interaksi antara kedua fase. Berbeda dengan bahan hidrofilik, bahan hidrofobik tidak secara spontan menyebar, tetapi harus dirancang dengan prosedur khusus. Penambahannya ke dalam medium pendispersi tidak begitu berpengaruh terhadap viskositas dari cairan pembawa.

b. Basis gel hidrofilik

Umumnya terdiri dari molekul-molekul organik yang besar dan dapat dilarutkan atau disatukan dengan molekul dari fase pendispersi. Bahan-bahan ini tersebar dengan cepat segera setelah ditambah fase pendispersi membentuk dispersi koloid. Pada umumnya, karena daya tarik menarik pada pelarut dari bahan-bahan hidrofilik kebalikan dari tidak adanya daya tarik menarik dari bahan hidrofobik, sistem koloid hidrofilik biasanya lebih mudah untuk dibuat dan memiliki stabilitas yang lebih besar.

Pada gel hidrofilik, karena kandungan airnya besar (sampai 70%), maka sediaan ini dapat mengalami kontaminasi mikroba, yang secara efektif dapat dihindari dengan penambahan bahan pengawet. Untuk upaya stabilisasi dari segi mikrobiel disamping penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, maka khusus untuk basis ini sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben, yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet (Ashar, 2016 ; Voight, 1994).

3. Mekanisme Pembentukan Gel

Senyawa polimer yang bersifat hidrofil/hidrokoloid didispersikan ke dalam air maka akan mengembang, kemudian terjadi proses hidrasi molekul air melalui pembentukan ikatan hidrogen dengan molekul-molekul air akan terjebak dalam struktur molekul kompleks tersebut dan akan membentuk massa gel yang kenyal (Lieberman, Rieger, dan Banker, 1996).

Parameter kritis dalam proses pembentukan gel adalah

- a. Temperatur akan berpengaruh pada kemampuan mengembang senyawa polimer saat didispersikan ke dalam air.
- b. Pelarut yang digunakan tidak bersifat melarutkan gel karena apabila daya adhesi antar pelarut dan gel lebih besar dari daya kohesi antar gel maka dapat merusak sistem gel.
- c. Kecepatan dan lama pengadukan, pengadukan yang terlalu kuat dan cepat dapat mengakibatkan banyaknya gelembung udara yang terjebak dalam sistem polimer.

4. Bahan-Bahan dalam Gel

a. *Gelling agent*

Faktor penting yang ada dalam sistem gel adalah *gelling agent*. Fungsi utama dari *gelling agent* untuk menjaga konsistensi cairan dan padatan dalam suatu bentuk gel. *Gelling agent* membentuk jaringan struktur gel. Peningkatan jumlah *gelling agent* dalam suatu formula gel akan meningkatkan kekuatan dari jaringan struktur gel sehingga terjadi kenaikan viskositas. *Gelling agent* yang sering digunakan sebagai basis dalam

formula adalah gum alami, gum sintesis, resin, selulosa, dan hidrokoloidal lain seperti karbopol. Setiap jenis *gelling agent* memiliki efek yang berbeda dalam memberikan pengaruh terhadap formula gel.

Besar konsentrasi *gelling agent* yang digunakan dalam formula menentukan pula karakteristik sediaan gel seperti kekuatan dan elastisitas. Penggunaan *gelling agent* dengan konsentrasi yang terlalu tinggi atau penggunaan *gelling agent* dengan bobot molekul yang terlalu besar akan menghasilkan sediaan gel yang sulit diaplikasikan pada kulit karena viskositas gel yang dihasilkan akan terlalu tinggi sehingga akan sulit menyebar secara merata pada saat diaplikasikan. *Gelling agent* akan bergabung, saling menjerat, dan membentuk struktur jaringan koloidal tiga dimensi sesaat saat didispersikan dengan pelarut yang sesuai. Jaringan koloid ini akan menjebak zat aktif dan membatasi aliran cair dengan mengurangi pergerakan molekul pelarut. Struktur jaringan ini menahan deformasi sediaan dan sangat berpengaruh terhadap viskositas gel. *Gelling agent* harus inert, aman dan tidak reaktif terhadap komponen yang lainnya. Gel dari polisakarida alam akan mudah mengalami degradasi mikrobia sehingga diformulasikan dengan pengawet untuk mencegah hilangnya karakteristik gel akibat mikrobia.

b. Humektan

Humektan dapat meningkatkan kelembaban kulit dan menjaga agar kulit tidak mengalami hidrasi. Sediaan dengan kandungan air yang tinggi berpotensi mengikat dan menyerap air dari permukaan kulit untuk

menggantikan air dari sediaan yang telah menguap, menyebabkan kulit menjadi kering. Penggunaan gel dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan permukaan kulit menjadi kering, untuk menjaga kelembaban kulit pada formula gel sering ditambahkan humektan. Humektan ditambahkan untuk mencegah sediaan menjadi kering dan kehilangan kandungan air dalam jumlah besar. Lapisan humektan yang tipis akan terbentuk untuk mempertahankan kelembaban dan mencegah kulit kering (Mukul *et al.*, 2011).

Cara kerja humektan dalam menjaga kestabilan sediaan gel adalah dengan mengabsorpsi lembab dari lingkungan, selain itu dapat mempertahankan kadar air pada permukaan kulit. Humektan yang sering digunakan pada sediaan gel adalah gliserin dan propilen glikol (Mukul *et al.*, 2011).

c. Pengawet

Penambahan bahan pengawet harus dilakukan untuk mencegah pertumbuhan mikroba pada sediaan karena kandungan air yang sangat banyak merupakan media pertumbuhan mikroba yang baik. (Barel *et al.*, 2009). Formulasi dengan hidrogel harus menggunakan pengawet untuk mencegah pertumbuhan mikroba.

d. Fragrance

Tujuan ditambahkan fragrance adalah untuk menutupi bau yang tidak enak yang ditimbulkan oleh zat aktif atau obat. Fragrance dapat

disesuaikan dengan rasa dan warna sediaan dapat berupa bau *essence* dari buah-buahan atau bunga.

5. Uji Fisik Sediaan Gel

a. Uji organoleptik

Pengujian organoleptik adalah pengujian yang didasarkan pada proses Penginderaan, diartikan sebagai suatu proses fisio-psikologis, yaitu kesadaran atau pengenalan alat indra akan sifat-sifat benda karena adanya rangsangan yang diterima alat indra yang berasal dari benda tersebut. Penginderaan dapat juga berarti reaksi mental (*sensation*) jika alat indra mendapat rangsangan (stimulus). Pengukuran terhadap nilai terhadap nilai / tingkat kesan, kesadaran dan sikap disebut pengukuran subyektif atau penilaian subyektif. Disebut penilaian subyektif karena hasil penilaian atau pengukuran sangat ditentukan oleh pelaku atau yang melakukan pengukuran (Ashar, 2016).

b. pH

Menurut Walters dan Roberts (2008) pH kulit manusia ialah sekitar 4,5-6,5. pH yang terlalu asam dapat mengiritasi kulit, sedangkan apabila terlalu basa dapat menyebabkan kulit kering. Berdasarkan hal tersebut maka sediaan yang berkaitan dengan kulit manusia perlu disesuaikan dengan pH kulit tersebut.

c. Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat sediaan gel homogen atau tidak. Homogenitas sediaan ditunjukkan dengan ada tidaknya butiran kasar.

Homogenitas penting dalam sediaan berkaitan dengan keseragaman kandungan jumlah zat aktif dalam setiap penggunaan (Dirjen POM, 1995).

d. Viskositas

Viskositas merupakan pernyataan tahanan untuk mengalir dari suatu sistem dibawah stress yang digunakan (Martin *et al.*, 2012). Semakin kental suatu cairan maka semakin besar kekuatan yang diperlukan untuk cairan tersebut dapat mengalir dengan laju tertentu (Martin *et al.*, 2012). Peningkatan viskositas akan meningkatkan waktu retensi pada tempat aplikasi, tetapi menurunkan daya sebar. Penggunaan karbopol sebagai basis gel pada konsentrasi 0,2% pH 7,5 viskositas karbopol dapat mencapai 200–300 mPas. Viskositas gel karbopol stabil dalam perubahan suhu karena adanya struktur *cross-linked* dari mikrogel. Penambahan bahan humektan seperti propilen glikol dapat memodifikasi ikatan hidrogen antara air, pelarut, dan polimer sehingga dapat mempengaruhi sifat viskoelastis dari karbopol (Wulandari, 2015).

e. Daya sebar

Daya sebar adalah kemampuan dari suatu sediaan untuk menyebar di tempat aplikasi. Hal ini berhubungan dengan sudut kontak dari sediaan dengan tempat aplikasinya. Daya sebar merupakan salah satu karakteristik yang bertanggung jawab dalam keefektifan dalam pelepasan zat aktif dan penerimaan konsumen dalam penggunaan sediaan semisolid. Faktor-faktor yang mempengaruhi daya sebar yaitu viskositas sediaan, lama tekanan, temperatur tempat aksi (Wulandari, 2015).

E. Metode Uji Antimikroba

Penentuan kepekaan bakteri patogen terhadap antibakteri pada dasarnya dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu:

1. Metode Difusi

Metode difusi agar disebut juga tes Kirby & Bauer, dibagi menjadi tiga yaitu metode lubang, metode gores silang dan metode cakram kertas.

a. Metode Lubang/Perforasi.

Fungi uji yang umurnya 18-24 jam disuspensikan ke dalam media agar pada suhu sekitar 45°C. Suspensi fungi dituangkan ke dalam cawan petri steril. Setelah agar memadat, dibuat lubang-lubang dengan diameter 6 mm kemudian dimasukkan larutan zat yang akan diuji aktivitasnya sebanyak 20 µL dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Aktivitas antifungi dapat dilihat dari daerah bening yang mengelilingi lubang perforasi (Mozer, 2015).

b. Metode Gores Silang

Zat yang akan diuji diserapkan ke dalam kertas saring dengan cara meneteskan pada kertas saring kosong larutan antifungi sejumlah volume tertentu dengan kadar tertentu. Kertas saring diletakkan di atas permukaan agar padat, kemudian digores dengan suspensi fungi 90% pada agar melalui kertas saringnya, diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Aktivitas antifungi dapat dilihat dari daerah bening yang tidak ditumbuhi fungi dekat kertas saring (Mozer, 2015).

c. Metode Cakram Kertas

Zat yang akan diuji diserapkan ke dalam cakram kertas dengan cara meneteskan pada cakram kertas kosong larutan antifungi sejumlah volume tertentu dengan kadar tertentu pula. Cakram kertas diletakkan di atas permukaan agar padat yang telah dituangkan fungi. Cawan petri diinkubasi pada suhu 30°C selama 2 sampai 4 hari. Aktivitas antifungi dapat dilihat dari daerah hambat di sekeliling cakram kertas (Mozer, 2015).

2. Metode dilusi

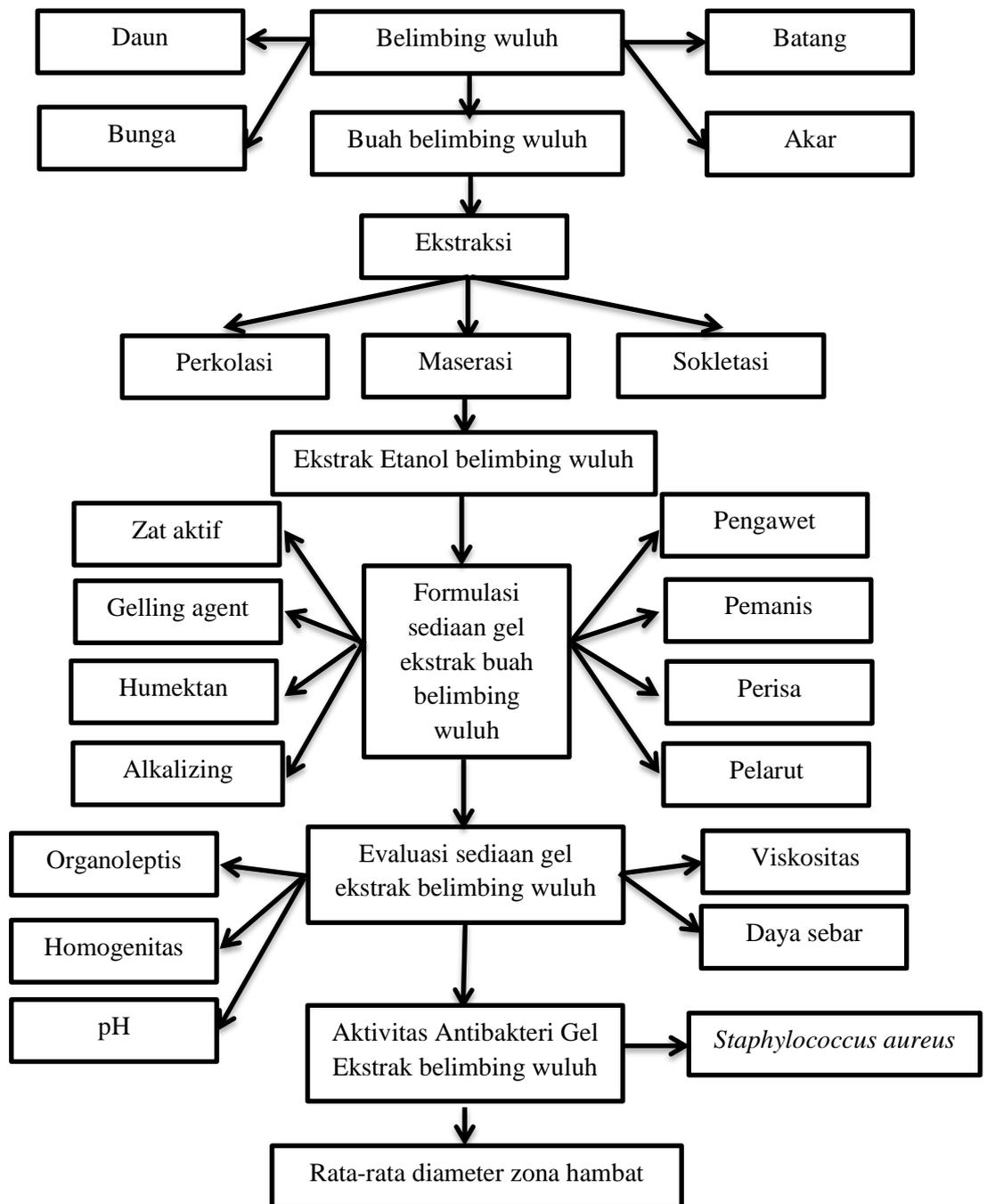
Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasi bakteri uji dan dieramkan. Tahap akhir dilarutkan antimikroba dengan kadar yang menghambat atau mematikan. Uji kepekaan cara dilusi agar memakan waktu dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu saja. Metode dilusi cair merupakan metode yang mengukur MIC (*Minimum Inhibitory Concentration* atau Kadar Hambat Minimum KHM) dan MBC (*Minimum Bactericidal Concentration* atau Kadar Bunuh Minimum/KBM). Metode ini dilakukan dengan membuat seri pengenceran agen antimikroba pada medium cair yang ditambahkan dengan mikroba uji. Larutan uji agen antimikroba pada kadar terkecil yang jernih tanpa adanya pertumbuhan mikroba uji ditetapkan sebagai KHM. Metode dilusi padat merupakan metode yang serupa dengan metode dilusi cair, namun menggunakan media padat (solid). Keuntungan metode ini adalah satu konsentrasi agen antimikroba yang di uji dapat digunakan untuk menguji beberapa mikroba uji (Mozer, 2015).

Klasifikasi respon hambatan pertumbuhan (Audies, 2015 ; Jannata *et al.*, 2014) dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Klasifikasi respon hambatan pertumbuhan

Diameter Zona Bening	Respon Hambatan Pertumbuhan
≥ 20 mm	Sangat kuat
10-20 mm	Kuat
5-10 mm	Sedang
≤ 5 mm	Lemah

F. Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

H. Hipotesis

1. Sifat fisik gel sariawan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L*) yang baik dengan pH 5,5-7,9, viskositas 3000-50.000 cps dan daya sebar 3-5 cm.
2. Sediaan gel sariawan ekstrak buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Alat

Pisau, oven, maserator, penangas air, rotary evaporator, kompor listrik, pH *stick indicator*, viskometer (RION LV-04), autoklaf, inkubator, LAF, cawan petri, pipet volume, tabung reaksi, bunsen, pinset, mortir, stemper, gelas ukur, gelas beaker, erlenmeyer, cawan porselen, batang pengaduk, pipet tetes, neraca analitik, jangka sorong, botol media, pipet mikro, kapas, aluminium foil.

2. Bahan

Buah belimbing wuluh, etanol 70%, sorbitol cair, gliserin, xanthan gum, karbopol, TEA (triethanolamine), nipagin, potassium sorbat, esens stroberi, *Aqua destilata*, suspensi *Staphylococcus aureus*, media NA (*Nutrient Agar*), Amoxicillin (Kontrol positif)

a. Etanol (Farmakope Indonesia Ed.IV)

Nama kimia : Etil alcohol.

Rumus kimia : C_2H_6O

Berat molekul : 46,07

Kemurnian : Etanol mengandung tidak kurang dari 92,3 % b/b dan tidak lebih dari 93,8 % b/b, setara dengan tidak kurang dari 94,9 % v/v dan tidak lebih dari 96,0 % v/v C_2H_5OH , pada suhu 15,56°.

Pemerian : Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna. Bau khas dan menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78°. Mudah terbakar.

Kelarutan : Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik.

Bobot jenis : 0,8119-0,8139 g/cm³

Kegunaan : Pelarut.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat, jauh dari api.

b. Sorbitol (*Handbook of Pharmaceutical of Excipient*)

Rumus Molekul : C₆H₁₄O₆

Berat Molekul : 182,17

Pemerian : Serbuk, butiran atau kepingan; putih ; rasa manis ; higroskopis.

Kelarutan : Sangat mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam asam asetat.

Berat Jenis : 1,49 g/ml

pH : 4,5-7,0

Kegunaan : Bahan pembasah.

Stabilitas : Relatif inert dan kompatibel dengan sebagian besar bahan tambahan; stabil di udara.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat.

c. Gliserin (Farmakope Indonesia Ed. IV)

Pemerian : Cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna, rasa manis, hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak), higroskopik, netral terhadap lakmus.

Kelarutan : Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

Konsentrasi : 30 – 50 %

Kegunaan : Antimikroba, emolient, humektan, plastizer, solvent, pemanis, tonisitas.

Stabilitas : Bersifat higroskopis, dekomposisi oleh pemanasan. Gliserin akan mengkristal pada suhu rendah.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat, berudara kering dan dingin.

d. Xanthan Gum (*Aulton Pharm. Practice, 101, Exipient 02*)

Sinonim : Jagung Gula Polysaccharide B-1459.

Rumus molekul : C₃₅H₄₉O₂₉

Pemerian : serbuk putih, larut pada air panas/dingin.

Fungsi : *Stabilizing agent; suspending agent; viscosity-increasing agent.*

Penyimpanan : Disimpan dalam wadah tertutup rapat, kering dan sejuk.

e. Carbopol (*Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th*)

Sinonim : Carbomer, Acrylic Acid Polymer; polyacrylic acid; carboxyvinyl polymer; Karboksipolietilen.

Berat molekul : Sekitar 7×10^5 hingga 4×10^9 .

Pemerian : Serbuk putih, sedikit berbau khas, asam, Higroskopik.

Kegunaan : *Gelling agent*.

Kelarutan : Larut dalam air dan setelah netralisasi larut dalam etanol (95 %) dan gliserin.

pH : Tingkat viskositas yang lebih tinggi pada pH 6-11 dan viskositas akan menurun pada pH di bawah 3 atau di atas 12.

f. Trietanolamin (*Handbook of Pharmaceutical of Excipient 6th*)

Pemerian : Berwarna sampai kuning pucat, cairan kental.

Kelarutan : Bercampur dengan aseton, dalam benzene 1:24, larut dalam kloroform, bercampur dengan etanol.

Konsentrasi : 2-4%

Kegunaan : Zat pengemulsi, bahan pembasah, penstabil pH, dan humektan.

Stabilitas : TEA dapat berubah menjadi warna coklat dengan paparan udara dan cahaya.

g. Nipagin (*Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th*)

Sinonim : Methylparaben; methylis parahydroxybenzoas

BM : 152,15

- Pemerian : Masa hablur atau serbuk tidak berwarna atau kristal putih, tidak berbau atau berbau khas lemah dan mempunyai rasa sedikit panas.
- Kelarutan : Mudah larut dalam etanol, eter, praktis tidak larut dalam minyak, larut dalam 400 bagian air.
- Konsentrasi : 0,02-0,3 % untuk sediaan topikal
- Kegunaan : Anti mikroba, pengawet.
- Stabilitas : Stabil terhadap pemanasan dan dalam bentuk larutan.
- Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik.

h. Potassium sorbat (*Handbook of Pharmaceutical Exipient 6th*)

- Sinonim : Asam sorbat, kalium sorbet.
- Berat Molekul : 112,13.
- Pemerian : serbuk hablur, putih , mengalir bebas, berbau khas.
- Kelarutan : sukar larut didalam etanol dan dalam eter.

i. Aquades (Farmakope Indonesia Ed.IV)

- Pemerian : Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, tidak mempunyai rasa.
- Kelarutan : Dapat bercampur dengan pelarut polar.
- pH : 5,0 – 7,0
- Stabilitas : Secara kimiawi stabil pada semua suasana (es, cair, uap air).
- Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat.
- Kegunaan : Pelarut.

B. Cara Penelitian

1. Identifikasi tanaman

Buah belimbing wuluh yang digunakan dalam penelitian dilakukan determinasi di Laboratorium Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang berpedoman pada buku *Flora of Java*. Hasil determinasi ini digunakan untuk menunjukkan bahwa tumbuhan yang dipakai untuk menjamin kebenaran jenis atau spesies tanaman.

2. Penyiapan Bahan

Buah diperoleh dari daerah Magelang, Jawa Tengah. Buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dibersihkan dari kotoran-kotoran yang melekat dengan menggunakan air yang mengalir, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan atau terkena sinar matahari langsung.

3. Ekstraksi buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L)

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) segar yang telah dipetik dibersihkan dari kotoran, dicuci dengan air sampai bersih dan ditiriskan, kemudian dipotong-potong tipis. Selanjutnya, buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) tersebut dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40-500 C sampai kadar air buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) tersebut menjadi $\pm 10\%$. Selanjutnya, pembuatan ekstrak ini menggunakan cara maserasi, yaitu dengan merendam buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) kedalam bejana maserasi yang terbuat dari toples kaca kemudian diberi larutan etanol 70% sampai buah terendam sempurna. Bejana maserasi tersebut ditutup

rapat dan didiamkan selama ± 3 hari sambil diaduk satu kali setiap hari. Setelah itu disaring dan ampasnya direndam lagi dengan cairan penyari yang baru, hal ini dilakukan hingga proses ekstraksi sempurna, hasil penyarian yang didapat kemudian diuapkan dengan cara diangin-anginkan hingga diperoleh ekstrak etanol kental (Rahayu, 2013).

4. Pembuatan Gel Ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)

Nipagin dilarutkan dengan *aqua destilata* panas sebanyak 20 kalinya bobot nipagin, lalu diaduk sampai larut dan homogen, kemudian ditambahkan potassium sorbat, dan diaduk sampai larut dan homogen (larutan pengawet). Xanthan gum dikembangkan dalam *aqua destilata* panas sebanyak ± 20 kalinya, diaduk sampai mengembang dan homogen di atas penangas air pada suhu 50°C . Selanjutnya ditambahkan larutan pengawet, dan diaduk sampai homogen. (Massa I). Karbopol dikembangkan dalam *aqua destilata* hangat ± 20 kalinya bobot karbopol, diaduk sampai homogen dan mengembang. Kemudian trietanolamin dan gliserin dicampur dan diaduk sampai homogen (Massa II). Selanjutnya massa II dimasukkan ke dalam massa I dan diaduk sampai homogen. Campuran ini kemudian ditambahkan dengan sorbitol cair dan diaduk sampai homogen (Massa III). Kemudian ekstrak kental belimbing wuluh ditambahkan ke dalam massa III sedikit demi sedikit dan diaduk sampai larut dan homogen. Setelah itu ditambahkan perisa stroberi dan sisa *aqua destilata* yang diaduk sampai homogen. (Pertwi *et al.*, 2016).

Gel dibuat dengan perbedaan kandungan ekstrak dalam formula yang terdapat pada tabel 3.1 berikut:

Tabel 3.1 Formula Gel Ekstrak Buah Belimbing Wuluh

No.	Nama Bahan	Fungsi Bahan	Formula		
			I	II	III
1.	Ekstrak belimbing wuluh	Zat aktif	40%	45%	50%
2.	Sorbitol cair	Pemanis	10%	10%	10%
3.	Gliserin	Humektan	10%	10%	10%
4.	Xanthan Gum	Gelling agent	0,5%	0,5%	0,5%
5.	Karbopol	Gelling agent	0,5%	0,5%	0,5%
6.	Trietanolamin (TEA)	Alkalizing agent	0,75%	0,75%	0,75%
7.	Nipagin	Pengawet	0,1%	0,1%	0,1%
8.	Potassium Sorbat	Pengawet	0,1%	0,1%	0,1%
9.	Esense Strawberry	Perasa	qs	qs	qs
10.	Aqua Destilata	Pelarut	Ad 50 ml	Ad 50ml	Ad 50 ml

5. Uji Sifat Fisik Gel

a. Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis yang dilakukan meliputi pemeriksaan bentuk, tekstur, warna dan bau secara visual (Ismarani *et al.*, 2014).

b. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan cara sampel gel dioleskan pada sekeping kaca atau bahan transparan lain yang cocok, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar (Astuti *et al.*, 2017)

c. Pengukuran pH.

Pengukuran pH gel dilakukan dengan pH *stick indicator* yang dicelupkan ke dalam sediaan selama 3 detik. Hasil pengukuran dengan kisaran pH sesuai

dengan perubahan warna yang terjadi pada pH *stick indicator*. Uji ini untuk mengetahui pH gel yang sesuai yaitu kisaran 4,5-6,5 dimana bila gel terlalu basa akan mengakibatkan kulit menjadi mudah kering dan bila terlalu asam akan menimbulkan iritasi pada kulit (Priawanto dan Hadning, 2017)

d. Uji Viskositas

Sampel gel yang akan diuji dimasukkan ke dalam Beaker glass. Viskositasnya diukur dengan viskosimeter RION LV-04. Beaker glass yang berisi gel ditempatkan di tengah-tengah rotor nomer 2, kemudian alat dihidupkan dan rotor akan mulai berputar. Secara otomatis jarum penunjuk viskositas bergerak ke kanan. Skala yang tertera pada viskosimeter tersebut dibaca setelah stabil (Ardiati, 2018).

e. Pengujian Daya Sebar.

Gel sebanyak 0,5 g diletakkan di tengah-tengah kaca bulat, ditutup dengan kaca lain yang telah ditimbang beratnya dan dibiarkan selama 1 menit kemudian diukur diameter sebar gel. Setelah itu ditambahkan beban 50 g dan dibiarkan 1 menit kemudian diukur diameter sebarannya. Penambahan beban berat setelah 1 menit dilakukan secara terus-menerus hingga diperoleh diameter yang cukup untuk melihat pengaruh beban terhadap perubahan diameter sebar gel (Ismarani *et al.*, 2014)

6. Pembuatan media agar

Panaskan 51 ml aqua destilata di atas penangas air. Timbang 1,02 gram media NA. Larutkan media NA di atas penangas air ad larut. Sterilkan dengan

menggunakan autoklaf dengan suhu 121°C selama 15 menit (Pertiwi *et al.*, 2016).

7. Sterilisasi Alat dan Bahan

Seluruh alat dan bahan yang digunakan dibungkus menggunakan kertas perkamen kemudian disterilisasi menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit (Syah, 2016).

8. Pembuatan Suspensi Bakteri

NaCl Fisiologis diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi sebanyak 6 ml. Bakteri uji yang telah diremajakan diambil sebanyak 4 Ose menggunakan jarum Ose dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi NaCl. Disuspensi dan dihomogenkan dengan alat vortex. Kekeruhan jamur uji diukur dengan cara memasukkan suspensi bakteri ke dalam kuvet dan diukur menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 530 nm hingga diperoleh transmittan 90%. Suspensi bakteri dibuat dengan pengenceran 10-1, 10-2, 10-3, 10-4 dan 10-5. Tujuan dilakukan pengenceran adalah untuk memperoleh pengenceran suspensi bakteri dengan jumlah koloni yang diinginkan (Salim, 2018).

9. Pengujian Daya Hambat Sediaan Gel Ekstrak Belimbing Wuluh

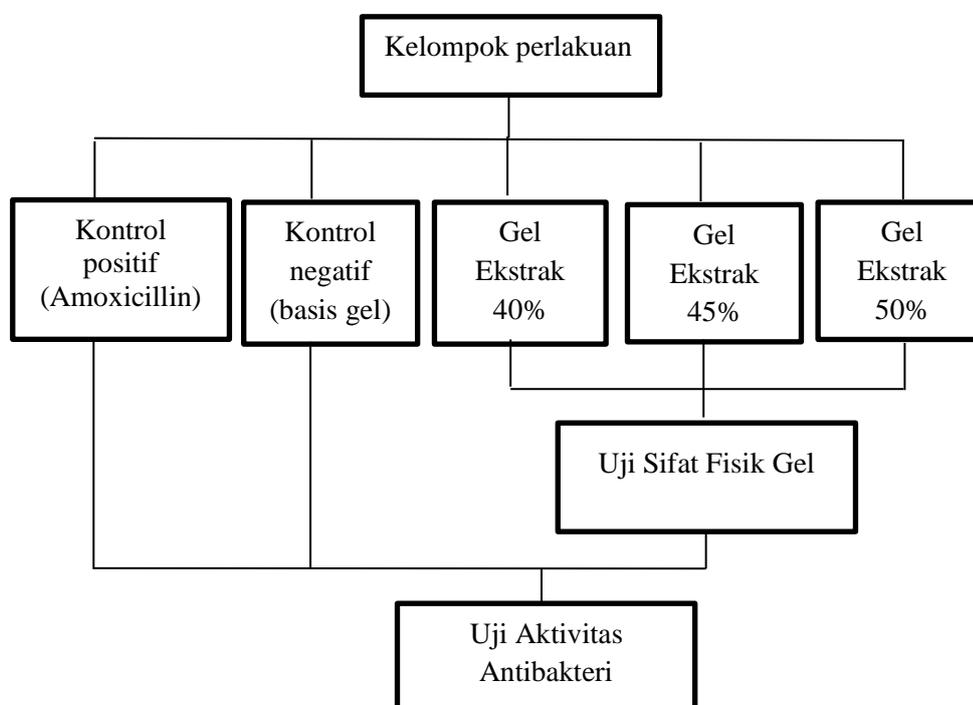
Suspensi bakteri yang telah distandarkan hingga kekeruhan 0,5 Mc. *Farland* diambil dengan *cotton bud* kemudian digoreskan dalam media NA pada cawan petri pertama, perlakuan yang sama dilakukan pada cawan petri yang kedua dan ketiga. Setelah itu dibuat 5 sumuran pada media NA dengan diameter 6 mm. Setiap cawan dibuat sumuran yang diisi kontrol negatif,

kontrol positif, F1, F2, dan F3. Cawan petri tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam, kemudian diamati dan diukur diameter zona hambatannya (Aseng *et al.*, 2015).

10. Desain Penelitian

Pengujian aktivitas antibakteri gel ekstrak buah belimbing wuluh dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yaitu kontrol positif (Amoxicillin), kontrol negatif (basis gel), dan tiga kelompok perlakuan dari sediaan gel ekstrak buah belimbing wuluh dengan konsentrasi masing-masing 40%, 45%, dan 50%. Adanya aktivitas zona hambat ditandai dengan semakin besar ukuran zona hambatnya. Sementara pengujian fisik gel meliputi uji organoleptis, uji pengukuran pH, uji viskositas dan uji daya sebar.

Berikut bagan desain penelitian:



Gambar 3.1 Desain Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa:

1. Sifat fisik gel sariawan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) yang baik adalah gel dengan konsentrasi 50% dengan pH 5, viskositas 26.000 cps dan daya sebar 2.5-3.4 cm.
2. Sediaan gel sariawan ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) dengan konsentrasi 50% dapat berfungsi sebagai zat aktif, pada hal ini ditunjukkan dengan adanya diameter daerah hambat terbesar terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

B. Saran

Penelitian ini perlu disempurnakan dan perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui formula optimum dari gel ekstrak belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) sebagai gel sariawan.

DAFTAR PUSTAKA

- Afianti, H. P., & Murrukmihadi, M. (2015). Pengaruh Variasi Kadar Gelling Agent Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Kemangi (*Ocimum basilicum* L . forma citratum Back .). *Majalah Farmaseutik*, 11(2), 307–315.
- Agustina, S., Wiraningtyas, A., & Bima, K. (2016). Skrining fitokimia tanaman obat di kabupaten bima. *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, 4(1), 71–76. <https://doi.org/10.1152/japlyphysiol.01175.2009>
- Alfiyah, D. (2012). *Pengaruh Medan Elektromagnetik Pada Bakteri Staphylococcus aureus*. Retrieved from <http://eprints.umm.ac.id/35933/3/jiptumpp-gdl-rizkisubek-49977-3-babii.pdf>
- Amtha, R., Marcia, M., & Aninda, A. I. (2018). Plester sariawan efektif dalam mempercepat penyembuhan stomatitis aftosa rekuren dan ulkus traumatikus. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(2), 69. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.22097>
- Andayani, R., Chismirina, S., & Kumalasari, I. (2014). Pengaruh Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) Terhadap Interaksi *Streptococcus sanguinis* Dan *Streptococcus mutans* Secara Invitro. *Cakradonya Dent J*, 6(2), 678–744.
- Anggraini, N., & Saputra, O. (2016). Khasiat Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L .) terhadap Penyembuhan Acne Vulgaris. *Majority*, 5(1), 76–80.
- Apriasari, M. L., & Tuti, H. (2010). Stomatitis aftosa rekuren oleh karena anemia. *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 9(1), 39. <https://doi.org/10.15562/jdmfs.v9i1.231>
- Ardiati, K. N. (2018). Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Lidah Mertua (*Sansivieria trifasciata*) Dengan Gelling Sgent Karbopol - 934 Dan Uji Aktivitas Antibakteri Secara In Vitro Terhadap *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal Universitas Muhammadiyah Surakarta*, 1–21.
- Aseng, Khotimah, S., & Armyanti, I. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Kombinasi Infusa Daun Mangga Bacang (*Mangifera Foetida* L.) Dan Infusa Lidah Buaya (*Aloe Vera* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Naskah Publikasi*, 1–20. Retrieved from <http://weekly.cnbnews.com/news/article.html?no=124000>

- Ashar, M. (2016). *Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Botto'-Botto' (Chromolaena Odorata L) Sebagai Obat Jerawat Dengan Menggunakan Variasi Konsentrasi Basis Carbopol.*
- Astuti, D. P., Husni, P., & Hartono, K. (2017). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tangan Minyak Atsiri Bunga Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Jurnal Farmaka*, 15(1), 176–184.
- Audies, A. (2015). *Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Nanas (Ananas comosus. L) Terhadap Pertumbuhan Streptococcus mutans Penyebab Karies Gigi.* Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andalas.
- Banuarea, T. H. P. (2009). *Prevalensi Terjadinya Stomatitis Aftosa Rekuren pada Mahasiswa Universitas Sumatera Utara yang Berpengalaman SAR.*
- Dewi, A. K. (2013). Isolasi, Identifikasi dan Uji Sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap Amoxicillin dari Sampel Susu Kambing Peranakan Ettawa (PE) Penderita Mastitis Di Wilayah Girimulyo, Kulonprogo, Yogyakarta. *Jurnal Sain Veteriner*, 31(2), 138–150. <https://doi.org/10.2105/ajph.45.9.1138>
- Dewi, C. C., & Saptarini, N. M. (2016). Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbomer Serta Sifat Fisikokimianya Sebagai Gelling Agent. *Farmaka*, 14(3), 1–13. <https://doi.org/10.24198/JF.V15I2.13366>
- Husnani, & Muazham, M. F. Al. (2017). Optimasi Parameter Fisik Viskositas, Daya Sebar dan Daya Lekat Pada Basis Natrium CMC Dan Carbopol 940 Pada Gel Madu Dengan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 14(1), 11–18.
- Ismarani, D., Pratiwi, L., & Kusharyanti, I. (2014). Formulasi Gel Pacar Air (*Impatiens balsamina* Linn .) terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* Abstrak. *Pharm Sci Res ISSN 2407-2354*, 1(1), 30–45.
- Maryam, S., Juniasti, S., & Kosman, R. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Asal Kota Watampone. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 7(1), 60–69. Retrieved from <http://jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/as-syifaa/article/view/21>
- Megawati, Roosevelt, A., & Akhir, L. O. (2019). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Sebagai Obat Sariawan Menggunakan Variasi Konsentrasi Basis Carbopol. *[JFS] Jurnal Farmasi Sandi Karsa*, 5(1), 5–10.

- Mozer, H. (2015). *Uji Aktivitas Antifungi Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Kayu Jawa (Lannea ccoromandelica) Terhadap Aspergillus niger, Candida albicans, dan Trichophyton rubrum*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Mursyid, A. M. (2017). Evaluasi Stabilitas Fisik Dan Profil Difusi Sediaan Gel (Minyak Zaitun). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(1), 205–211. <https://doi.org/10.33096/jffi.v4i1.229>
- Mutmainah, Kusmita, L., & Puspitaningrum, I. (2014). Uji Aktivitas Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (Garcinia Mangostana L.) Sebagai Penyembuh Luka Bakar Pada Kulit Punggung Kelinci Activity Of Gel Mangosteen Rind Aethanol Extract (Garcinia Mangostana L.) Toward Burns Healing On Skin Rabbit. *Media Farmasi Indonesia*, 9(1), 606–615.
- Patria, M. A. N. (2019). *Optimasi Gel Ekstrak Daun Binahong (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) dengan Gelling Agent Kitosan dan Humektan Sorbitol Metode Simplex Lattice Design*. 1–14.
- Pendit, P. A. C. D., Zubaidah, E., & Sriherfyna, F. H. (2016). Karakteristik Fisik-Kimia Dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi L.). *Pendit Zubaidah Sriherfyna*, 4(1), 400–409.
- Pertiwi, R. D., Kristanto, J., & Praptiwi, G. ayu. (2016). Uji Aktivitas Antibakteri Formulasi Gel Untuk Sariawan Dari Ekstrak Daun Saga (Abrus precatorius Linn.) Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2(2), 239–247.
- Priawanto, P. G., & Hadning, I. (2017). *Formulasi Dan Uji Kualitas Fisik Sediaan Gel Getah Jarak (Jatropha Curcas)*. 1–14.
- Rahayu, P. (2013). *Konsentrasi Hambat Minimum (Khm) Buah Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi L) Terhadap Pertumbuhan Candida Albicans (Vol. 2)*.
- Rieuwpassa, I. E., & Megasari, D. (2012). Uji daya hambat kandungan perak terhadap pertumbuhan Staphylococcus aureus. *Jurnal Dental*, 01(26), 1–4.
- Salim, R. (2018). Uji Aktivitas Antijamur Sari Buah Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.) Terhadap Jamur Candida albicans. *Jurnal Katalisator*, 3(2), 153–161.
- Sari, S. I., Widiastuti, I., & Lestari, S. D. (2018). Pengaruh Perbedaan Proses Fermentasi Terhadap Karakteristik Fisik dan Kimia Kecap Ikan Sepat Siam (Trichogaster pectoralis). *Teknologi Hasil Perikanan*, 7(1), 36–48.
- Sarlina, Razak, A. R., & Tandah, M. R. (2017). *Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Daun Sereh (Cymbopogon nardus L. Rendle) terhadap Bakteri Staphylococcus aureus Penyebab Jerawat*. 3(2), 143–149. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2017.v3.i2.8770>

- Suhendra, C. P., Widarta, W. R., & Wiadnyani. (2019). Pengaruh Konsentrasi Etanol Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rimpang Ilalang (*Imperata Cylindrica* (L) Beauv .) Pada Ekstraksi Menggunakan Gelombang. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*, 8(1), 27–35.
- Suling, P. L., Tumewu, E., S., J., & Darmanta, A. (2013). *Angka Kejadian Lesi yang Diduga sebagai Stomatitis Aftosa Rekuren pada Mahasiwa Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi*. 1–7.
- Suryaningsih, S. (2017). Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi*) Sebagai Sumber Energi Dalam Sel Galvani. *Jurnal Penelitian Fisika Dan Aplikasinya (JPFA)*, 6(1), 11. <https://doi.org/10.26740/jpfa.v6n1.p11-17>
- Syah, I. S. K. (2016). Penentuan Tingkatan Jaminan Sterilitas Pada Autoklaf Dengan Indikator Biologi Spore Strip. *Farmaka*, 14(01), 59–69.
- Thantawi, A., Khairiati, Nova, M. M., Marlisa, S., & Bakar, A. (2014). Stomatitis Aphthosa Rekuren (Sar) Minor Multiple Pre Menstruasi (Laporan Kasus). *ODONTO Dental Journal*, 01(02), 57–62. Retrieved from <http://jurnal.unissula.ac.id/index.php/odj/article/view/285/510>
- Wulandari, P. (2015). *Formulasi Dan Evaluasi Sifat Fisik sediaan Gel Ekstrak Pegagan (Centella Asiatica(L.)Urban) Dengan Gelling Agent Karpobol 940 Dan Humektan Propilen Glikol*.
- Yogasedana, M. A., Mariati, N. W., & Leman, M. A. (2015). Angka Kejadian Stomatitis Aphthosa Rekuren (SAR) Ditinjau dari Faktor Etiologi di RSGMP FK UNSRAT Tahun 2014. *Jurnal E-Gigi*, 3(2), 3–9.
- Yulianingsih, S. N. A. (2012). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Naskah Publikasi*, 1–13.