

**KARAKTERISTIK DAN STABILITAS SEDIAAN GEL MULUT
BERBAHAN AKTIF EKSTRAK DAUN SIRIH HITAM
BERBASIS HYDROXY ETHYL CELLULOSE (HEC)**

Fajar Prasetya

Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman

ABSTRACT

This study aimed to obtain mouth gel formula from extract of black betel leaves which effectively kill microbes that cause inflammation of the gums (gingivitis) and tooth decay (caries). The mouth gel formulation from black betel leaves extract has been made by various concentrate of Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC) as a mucoadhesive polymer. The optimized mouth gel base determine by evaluation the physical which includes organoleptic, viscosity, pH, the spreadability, and consistency after 16 days storage. The evaluation test was done with pH 7.21 (which lowest) - 7.78 (the highest). The spreadability after 16 days storage of 50 grams for formula 1, formula 2, formula 3 each is 11.33 cm, 5.60 cm, and 4.70 cm. The consistency of the mouth gel formulation from black betel leaves extract on formula 1, formula 2, and formula 3 are no changes occurred up to 16 days of storage. The viscosity obtained after 16 days of storage for formula 1, formula 2, and formula 3 respectively are 4.30 dpas, 37 dpas, and 80 dpas. The result showed that formula 2 has better formulation.

Keywords: *antimicrobials ,mouth gel, black betel, gingivitis, cavities*

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula gel mulut dari ekstrak daun sirih hitam yang secara efektif membunuh mikroba yang menyebabkan peradangan pada gusi (gingivitis) dan kerusakan gigi (karies). Formulasi gel mulut dari hitam sirih ekstrak daun telah dibuat oleh berbagai konsentrasi Hidroksi Etil Selulosa (HEC) sebagai polimer mukoadhesif. Dioptimalkan basis gel mulut menentukan dengan evaluasi fisik yang meliputi organoleptik, viskositas, pH, spreadability, dan konsistensi setelah 16 hari penyimpanan. Tes evaluasi dilakukan dengan pH 7.21 (yang terendah) - 7.78 (tertinggi). The spreadability setelah 16 hari penyimpanan 50 gram untuk formula 1, rumus 2, rumus 3 masing-masing adalah 11,33 cm, 5,60 cm, dan 4,70 cm. Konsistensi formulasi gel mulut dari daun sirih hitam ekstrak formula 1, rumus 2, dan 3 rumus ada perubahan terjadi hingga 16 hari penyimpanan. Viskositas diperoleh setelah 16 hari penyimpanan untuk formula 1, rumus 2, dan 3 masing-masing adalah rumus 4.30 dpas, 37 dpas, dan 80 dpas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula 2 memiliki formulasi yang lebih baik.

Kata kunci: *antimikroba , gel mulut, sirih hitam, gingivitis, cavities*

PENDAHULUAN

Masyarakat Indonesia sejak dulu, biasa menggunakan daun sirih sebagai penguat gigi, obat untuk menghentikan pendarahan pada gusi, menghilangkan bau mulut dan sekaligus daun sirih dikenal sebagai antiseptik alami. Secara umum dapat dilihat permasalahan terkait dengan gigi dan gusi cukup jarang terjadi pada masyarakat yang menggunakan daun sirih (nyirih) pada daerah sekitar mulut.

Penyakit karies gigi dan penyakit periodontal umumnya hampir dialami seluruh penduduk di dunia. Karies gigi dan penyakit periodontal umumnya disebabkan oleh kebersihan mulut yang buruk, sehingga terjadi akumulasi plak yang mengandung berbagai macam bakteri. Selain itu plak juga merupakan penyebab utama peradangan. Kondisi ini menunjukkan bahwa penyakit gigi walaupun tidak menimbulkan kematian, tetapi dapat menurunkan produktivitas kerja (Tjahja, 2007).

Hasil Laporan Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan prevalensi masalah gigi dan mulut tiap provinsi di Indonesia, yaitu lima provinsi dengan prevalensi masalah gigi dan mulut tertinggi adalah Gorontalo 33,1%, Sulawesi Tengah 31,2%, Aceh 30,5%, Sulawesi Utara 29,8%, dan Kalimantan Selatan 29,2% sedangkan Kalimantan Timur menduduki peringkat ke 24 dari 33 provinsi dengan angka kejadian sebesar 21,6%. Hal ini mengindikasikan masih rendahnya tingkat kesadaran masyarakat terhadap kesehatan gigi. Sedangkan untuk masalah karies gigi, dilaporkan bahwa karies gigi menyerang kurang lebih 72,1% penduduk Indonesia. Menurut provinsi, prevalensi karies aktif tertinggi (lebih dari 50%) dilaporkan di Kalimantan Barat dan Sulawesi Utara 57,2%, Jambi 56,1%, Lampung 54,9%,

Maluku 54,4%, Yogyakarta 52,3%, Kalimantan Timur 50,6%, dan Sulawesi Selatan 50,4% (Depkes RI, 2008).

Setelah dilakukan uji fitokimia, daun sirih hitam Kalimantan terbukti mengandung golongan metabolit sekunder alkaloid, karatenoid, senyawa fenolik, flavanoid, saponin, tanin, steroid, dan triterpenoid. Senyawa kimia yang diduga berfungsi sebagai antimikroba dalam hal ini adalah tanin, senyawa fenolik, saponin, flavanoid, alkaloid, dan steroid (Lemmens, 1999). Setelah dilakukan uji antimikroba, ekstrak daun sirih hitam terbukti mempunyai kemampuan dalam menghambat pertumbuhan mikroba uji *Streptococcus mutans* dan *Candida albicans*.

Berdasarkan hasil dari skrining fitokimia dan uji antimikroba tersebut, serta tujuan ingin meningkatkan efisiensi juga kenyamanan dalam pemakaian ekstrak, penulis ingin melakukan formulasi ekstrak daun sirih hitam ke dalam sediaan gel mulut, sehingga dapat menjadi produk alternatif dalam mengatasi permasalahan radang gusi (*gingivitis*) dan gigi berlubang (*caries*).

METODE

Metode yang digunakan dalam penelitian ini merupakan metode eksperimen laboratorium yang dilanjutkan dengan optimasi basis dan evaluasi stabilitas sediaan gel mulut yang sesuai dengan ekstrak daun sirih hitam yang tumbuh di Kalimantan Timur serta sesuai dengan tujuan yang diinginkan yakni maksimalisasi efek lokal di sekitar gusi dan gigi. Optimasi basis gel mulut ini bertujuan mendapatkan basis gel mulut berbahan aktif ekstrak daun sirih hitam yang baik secara penampilan, daya sebar, konsistensi

(bleeding), pH daerah mulut, serta viskositas, dimana basis yang sesuai untuk aksi lokal cukup baik di daerah mulut (gigi dan gusi) adalah Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC).

A. Bahan dan Peralatan

a. Bahan-bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC), Sodium meta bisulfit, gliserin, tween 80, etanol, metanol, agar, pepton, ekstrak meat, PDA, infus NaCl, biakan bakteri *streptococcus mutans*, biakan bakteri *candida albicans*, TEA, propilen glikol, carbomer, silika gel, n-heksan, etil asetat, n-butanol, menthae piperin.

b. Alat-alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas beker, rotary evaporator, pipet, corong pemisah, viscometer rion, pH meter, cawan arloji, magnetic stirer, autoklaf, laminar air flow, inkubator, mortir, seperangkat alat uji daya sebar, timbangan digital, cawan petri, pinset.

B. Metodologi Penelitian

a. Optimasi Basis

Optimasi basis Gel mulut dengan berbagai konsentrasi basis yang berbeda, basis yang digunakan Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC) dengan jumlah 1 gram, 2 gram, dan 3 gram.

Formula basis yang dibuat sebagai berikut :

- Basis gel : Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC)
- Pengawet : Sodium Meta Bisulfit
- Pelembab (humektan) : Gliserin
- Emulgator/Surfaktan : Tween 80

- Flavoring Agent : Menthae piperitae
- Etanol : Pelarut Ekstrak

Tabel 1. Rancangan Formula Sediaan Gel Mulut dengan berbagai konsentrasi basis

Bahan	F1	F2	F3
Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC)	1 gram	2 gram	3 gram
Sodium Meta Bisulfit	0.5 gram	0.5 gram	0.5 gram
Gliserin	2 gram	2 gram	2 gram
Tween	5 gram	5 gram	5 gram
Etanol	10 gram	10 gram	10 gram
Menthae piperitae	4 tetes	4 tetes	4 tetes
Ekstrak Daun Sirih Hitam	0.5 gram	0.5 gram	0.5 gram
Aquadest	100 Ad	100 Ad	100 Ad
	gram	gram	gram

Cara pembuatan :

Dituang air (85 ml) ke dalam gelas beker yang berisi Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC) sementara sambil diaduk menggunakan magnetic stirer dengan kecepatan 10 rpm selama kurang lebih satu jam dilanjutkan dihidrasi selama 12 jam, kemudian setelah mengembang ditambahkan gliserin, sodium meta bisulfit sedikit demi sedikit sampai tercampur merata, kemudian ekstrak daun sirih hitam yang telah dilarutkan dalam etanol dan tween ditambah sedikit demi sedikit ke dalam gelas beker sembari diaduk diatas magnetic stirer sampai homogen. Mint flavor diteteskan pada basis yang sudah tercampur dengan ekstrak serta bahan tambahan lain dilanjutkan dengan penambahan aquades ad 100 gram sambil tetap diaduk menggunakan magnetic stirer hingga didapatkan masa gel yang homogen.

b. Evaluasi Formula

Evaluasi formula dan melakukan uji karakteristik dan stabilitas sediaan gel mulut dengan beberapa parameter, yaitu;

Evaluasi Organoleptis

Evaluasi rasa, warna dan bau sediaan yang dibuat dari tiap formula pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan.

Evaluasi pH Sediaan

pH sediaan ditentukan dengan menimbang 2 gram sediaan gel, kemudian diencerkan dengan air bebas CO₂ sampai 20 mL, selanjutnya dilakukan pengukuran pH dengan pH meter. Elektrode pH meter dicuci dengan aquades dan dikeringkan, elektrode dikalibrasi dengan larutan buffer pH 7 kemudian dicuci dengan aquades dan dikeringkan kembali. Elektrode dicelupkan dalam sediaan dan dicatat angka yang ditunjukkan oleh alat. Pengujian dilakukan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan.

Konsistensi dan *bleeding*

Dilakukan dengan mengamati perubahan konsistensi dari sediaan gel yang dibuat apakah terjadi permisahan atau *bleeding* antara bahan pembentuk gel dengan pembawanya yaitu air. Pengamatan dilakukan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan.

Daya Sebar

Gel sebanyak 1 gram diletakan diatas kaca bening dengan tebal 2 mm yang bagian bawahnya ditemplei kertas milimeter dengan diameter 20 cm. Kaca bening ditutup dengan kaca kain yang memiliki

luas yang sama. Kaca tersebut diberi beban yang terus meningkat mulai 1 gram sampai beban terbesar dimana diperoleh diameter penyebaran yang konstan. Pengukuran daya sebar ini dilakukan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan.

Viskositas/rheologi

Menggunakan viscometer Rion, dengan spindle 1, 2, dan 3 dengan hasil dalam nilai decipascal (dpas). Pengukuran dilakukan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Gambaran Umum

Fokus penelitian Formulasi Gel Mulut Berbahan Aktif Ekstrak Daun Sirih Hitam Sebagai Antimikroba Penyebab Radang Gusi (*Gingivitis*) dan Gigi Berlubang (*Caries*) pada tahun pertama ini adalah melakukan optimasi basis sediaan gel mulut yang mampu melakukan kontak dalam waktu lama secara lokal yakni di daerah gigi dan gusi dimana target aksi sediaan ini diharapkan. Basis gel mulut yang optimal disini dievaluasi berdasarkan evaluasi karakteristik dan stabilitasnya dari beberapa parameter yang meliputi organoleptis, viskositas, pH, daya sebar, konsistensi (*bleeding*) dari sediaan. Jumlah kandungan ekstrak daun sirih hitam yang digunakan pada pembuatan gel mulut sebagai antimikroba penyebab radang gusi (*gingivitis*) dan gigi berlubang (*caries*) tidak menggunakan hasil konsentrasi efektif yang didapatkan pada uji aktivitas antimikroba secara *in vitro* yakni pada fraksi n-heksan dengan konsentrasi 20%, dimana rata-rata diameter zona bunuhnya sebesar 23,24 mm, tetapi menggunakan konsentrasi 0.5% dari ekstrak methanol karena didapatkan zona bunuh yang cukup

baik yakni 10.7 mm untuk *streptococcus mutans* dan 11.7 mm untuk *candida albicans*, sehingga penampilan gel terutama warna, rasa, dan bau menjadi lebih baik pada sediaan gel.

B. Evaluasi Karakteristik dan Stabilitas Sediaan

Evaluasi formula dan melakukan uji karakteristik dan stabilitas sediaan gel mulut dengan beberapa parameter, yaitu;

a. Evaluasi Organoleptis Sediaan Gel Mulut Berbahan Aktif EDSH

Evaluasi warna, rasa, dan Aroma dari sediaan yang didapatkan dari tiga formula dengan variasi basis Hydroxyl Ethyl Cellulose (HEC), evaluasi dilakukan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan, hasil evaluasi dapat dilihat pada tabel 2.

Warna hijau gelap disini dikarenakan dominasi dari warna ekstrak daun sirih hitam yang berwarna hijau tua, sementara rasa dan aroma mint selain sirih dikarenakan adanya tambahan *menthae piperitae*.

b. Evaluasi pH Sediaan Gel Mulut Berbahan Aktif EDSH

pH sediaan ditentukan dengan menimbang 2 gram sediaan gel, kemudian diencerkan dengan air bebas CO₂ sampai 20 mL, selanjutnya dilakukan pengukuran pH dengan pH meter. Elektrode pH meter dicuci dengan aquades dan dikeringkan, elektrode dikalibrasi dengan larutan buffer pH 7 kemudian dicuci dengan aquades dan dikeringkan kembali. Elektrode dicelupkan dalam sediaan dan dicatat angka yang ditunjukkan oleh alat.

Pengujian dilakukan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan.

Evaluasi pH dari sediaan yang didapatkan dari tiga formula dengan tiga kali replikasi dapat dilihat pada tabel 3.

Tingkat keasaman atau pH yang baik adalah yang mendekati netral untuk di daerah mulut adalah 6 – 7, agar tidak mengganggu jaringan di daerah tersebut seperti gigi dan gusi. Dari tabel 4.3 dapat dilihat bahwa pH tertinggi pada formula 1 dan didapatkan pada pengukuran hari ke 16 adalah 7.78, walaupun tidak berada dalam range normal yakni 6 – 7 tetapi pH sediaan gel mulut berbahan aktif ekstrak daun sirih hitam tersebut tidak terlalu jauh dari pH yang diharapkan (tidak terlalu ekstrim). Diperkirakan pada range pH 7.21 (yang terendah) – 7.78 (yang tertinggi) tidak akan merusak jaringan di daerah mulut yakni gigi dan gusi. Dari tabel 4.3 juga terlihat fenomena peningkatan pH mulai dari hari pertama sampai hari ke-16, diduga pH atau derajat keasaman ini meningkat dari hari pertama hingga hari ke-16 dikarenakan mulai dari hari pertama pembuatan hingga hari ke-16 terjadi penyempurnaan ketercampuran antara bahan-bahan yang ada pada sediaan gel mulut berbahan aktif ekstrak daun sirih hitam tersebut.

c. Evaluasi Konsistensi Sediaan Gel Mulut Berbahan Aktif EDSH

Evaluasi konsistensi (*bleeding*) Dilakukan dengan mengamati perubahan konsistensi dari sediaan gel yang dibuat apakah terjadi permisahan atau *bleeding* antara bahan pembentuk gel dengan pembawanya yaitu air. Pengamatan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan, adapun hasil pengamatannya dapat dilihat

pada tabel 4. Pada sediaan gel mulut untuk formula 1, 2, dan 3 setelah dievaluasi pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan hari ke 16 selama penyimpanan tidak terjadinya pemisahan atau *bleeding*, hal ini diduga karena cukup lamanya proses hidrasi dan

cukupnya jumlah basis dalam kapasitasnya menyerap bahan-bahan tambahan lain yang berbentuk cairan serta baiknya kompatibilitas antara bahan-bahan pada sediaan gel mulut berbahan aktif ekstrak daun sirih hitam tersebut.

Tabel 2. Hasil evaluasi organoleptis sediaan gel mulut berbahan aktif EDSH

Macam Pengamatan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Warna	Hijau gelap	Hijau gelap	Hijau gelap
Rasa	Mint dan sirih	Mint dan sirih	Mint dan sirih
Aroma	Mint dan sirih	Mint dan sirih	Mint dan sirih

Tabel 3. Hasil evaluasi pH sediaan gel mulut berbahan aktif EDSH

Hari	pH (F 1)	pH (F 2)	pH (F 3)
Hari Pertama	7.24	7.21	7.33
Hari ke-3	7.6	7.53	7.36
Hari ke-6	7.68	7.53	7.39
Hari ke-9	7.76	7.55	7.44
Hari ke-16	7.78	7.70	7.46

Tabel 4. Hasil evaluasi konsistensi (bleeding) sediaan gel mulut berbahan aktif EDSH

Hari	Konsistensi (Formula 1)	Konsistensi (Formula 2)	Konsistensi (Formula 3)
Hari Pertama	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Hari ke-3	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Hari ke-6	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Hari ke-9	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Hari ke-16	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

d. Evaluasi Daya Sebar Sediaan Gel Mulut Berbahan Aktif EDSH

Evaluasi daya sebar disini dilakukan dengan cara sebagai berikut, yakni gel sebanyak 1 gram diletakan diatas kaca bening dengan tebal 2 mm yang bagian bawahnya ditemplei kertas milimeter dengan diameter 20 cm. Kaca bening ditutup dengan kaca kain yang memiliki luas yang sama. Kaca tersebut diberi beban yang terus meningkat mulai 1 gram sampai beban terbesar dimana diperoleh diameter penyebaran yang konstan. Pengamatan dilaksanakan pada hari pertama ke 16 selama penyimpanan, adapun hasil pengamatannya dapat dilihat pada tabel 5.

Fenomena yang terjadi pada pengukuran daya sebar ini diduga karena adanya penambahan kadar hydroxyl ethyl cellulose (HEC) sebanyak 1 gram sehingga pada pengukuran daya sebar hari pertama masih lebih besar dikarenakan air dan bahan tambahan lain dalam bentuk cairan masih belum sempurna berhidrasi kedalam basis hydroxyl ethyl cellulose (HEC). Dugaan terhadap fenomena pada pengukuran daya sebar untuk formula 2 ini diperkuat dengan data pengukuran daya sebar pada formula 3 yang mana data pengukuran daya sebar hari pertama dan ke-3 juga terjadi penurunan daya sebar, adapun masing-masing datanya adalah 5.93 cm dan 4.76 cm, sementara hari ke-6, 9 dan ke-16 sudah stabil menjadi 4.70 cm.

Tabel 5. Hasil evaluasi daya sebar sediaan gel mulut berbahan aktif EDSH pada hari ke-16

Beban (gram)	Formula 1 (cm)	Formula 2 (cm)	Formula 3 (cm)
1	9	4.40	3.76
2	9.10	4.60	4
3	10.41	4.70	4.36
4	10.42	5	4.4
5	10.47	5.20	4.47
10	11.23	5.40	4.53
20	11.26	5.50	4.63
30	11.33	5.60	4.70
50	11.33	5.60	4.70

e. Evaluasi Viskositas Sediaan Gel Mulut Berbahan Aktif EDSH

Evaluasi viskositas/rheologi menggunakan viscometer Rion menggunakan ukuran spindle 1. Pengukuran dilakukan pada hari pertama, ke-3, 6, 9, dan ke-16 selama penyimpanan. Adapun hasil pengamatannya dapat dilihat pada tabel 6.

Berdasarkan data pengukuran viskositas pada tabel 5.0 dapat dilihat bahwa viskositas formula 1 dengan kandungan Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC) terkecil menghasilkan viskositas terendah yakni 4.30 dpas (pada hari ke-16), untuk formula 2 yang kandungan Hydroxy Ethyl Cellulose (HEC) lebih sedikit 1 gram

dibandingkan formula 3 juga menghasilkan viskositas yang lebih rendah dibandingkan viskositas formula 3, adapun nilai viskositas formula 2 dan formula 3 pada hari ke-16 masing-masing adalah 37 dpas dan 80 dpas. Berdasarkan data pengukuran viskositas pada tabel 5.0 juga dapat dilihat bahwa viskositas masing-masing formula, baik formula 1 (4.30 dpas pada hari ke-9), formula 2 (37 dpas pada hari ke-9), dan formula 3 (80 dpas pada hari ke-9) mulai stabil/konstan pada pengukuran viskositas hari ke-9, hal ini mungkin dikarenakan kesempurnaan ketercampuran antara bahan-bahan yang terkandung di dalam sediaan membutuhkan waktu kurang lebih 9 hari.

Tabel 6. Hasil evaluasi viskositas sediaan gel mulut berbahan aktif EDSH (Spindle 1)

Hari	Viskositas (F 1)	Viskositas (F 2)	Viskositas (F 3)
Hari Pertama	5.43 dpas	47 dpas	110 dpas
Hari ke-3	4.86 dpas	37.33 dpas	100 dpas
Hari ke-6	4.33 dpas	37.33 dpas	90 dpas
Hari ke-9	4.30 dpas	37 dpas	80 dpas
Hari ke-16	4.30 dpas	37 dpas	80 dpas

Keterangan: dpas (decipascal)

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan, yaitu:

- a. pH sediaan gel mulut berbahan aktif ekstrak daun sirih hitam ini aman untuk digunakan di daerah mulut karena rentang pH formula 1, formula 2, dan formula 3 adalah 7,21 – 7,78.
- b. Konsistensi sediaan gel formula 1, formula 2, dan formula 3 ini cukup baik karena tidak terjadi pemisahan (*bleeding*).
- c. Daya sebar sediaan gel formula 1, formula 2, dan formula 3 ini dengan beban 50 gram pada hari ke-16 selama penyimpanan masing-masing adalah 11.33 cm, 5.60 cm, 4.70 cm.

B. Saran

Saran yang dapat disampaikan adalah: Evaluasi karakteristik dan stabilitasnya dari beberapa parameter seperti: organoleptis, viskositas, pH, daya sebar, konsistensi (*bleeding*) dari sediaan dilakukan dalam waktu yang lebih lama dan beberapa variasi suhu dan kelembapan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aksoy A, Nizami D, Fatih K. **2005**. *In vitro and in vivo antimicrobial effects of mastic chewing gum against Streptococcus mutans and mutans streptococci*. Elsevier, Article In Press
2. Anastasia. **1993**. *Periodonti Edisi 2*. Hipokrates: Jakarta.
3. Ansel C. **2005**. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI-Press.
4. Depkes RI. **2008**. *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional 2007*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan: Jakarta.
5. Hembing WK. **1998**. *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia Jilid Keempat*. Penerbit Pustaka Kartini: Jakarta.
6. Kidd, EAM dan Bechal SJ. **1992**. *Dasar-dasar Karies: Penyakit dan Penanggulangannya*. Jakarta: Terjemahan Narlan Sumawinata & Safrida Faruk. EGC.
7. Lemmens RHMJ dan Wulijarni N Soejipto. **1999**. *Sumber Daya Nabati Asia Tenggara, No. 3, Tumbuh-tumbuhan Penghasil Pewarna dan Tanin*. PT. Balai Pustaka: Jakarta.
8. Lieberman HA, Lachman L, Kaning JL. **1996**. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. UI Press.
9. Purushotham K, Rao, Vijaybhaskar D, Pratima S. **2011**. *Formulation of topical oral gel for the treatment of oral sub mucous fibrosis (OSMF)*. *Der Pharmacia Lettre*, 2011, 3(1): 103-112
10. Rahman R dan Fajar Prasetya. **2011**. *Formulasi Pasta Gigi Berbahan Aktif Ekstrak Daun sirih Hitam Sebagai Antimikroba Penyebab Radang Gusi (gingivitis) dan Gigi Berlubang (caries)*. PIMNAS XXIV, Makassar.
11. Rochani. **2009**. *Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Daun Binahong (Anredera cordifolia (Tenore) Steen) Terhadap Candida albicans Serta Skrining Fitokimianya*. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta: Surakarta.
12. Sulistiyani. **1991**. *Pengaruh Ekstrak Bahan-bahan Kinang Terhadap Pertumbuhan Streptococcus mutans*. Skripsi Fakultas Biologi Universitas Jendral Sudirman: Purwokerto.
13. Tjahja I. **2007**. *Status Kesehatan Gigi dan Mulut Ditinjau dari Faktor Individu Pengunjung Puskesmas DKI Jakarta Tahun 2007*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis: Jakarta.