



INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research

Volume 4 Nomor 5 Tahun 2024 Page 3740-3759

E-ISSN 2807-4238 and P-ISSN 2807-4246

Website: <https://j-innovative.org/index.php/Innovative>

Optimasi dan Uji Aktivitas Gel Ekstrak Metanol Daun Bidara (*Ziziphus Mauritiana* L.) terhadap *Staphylococcus Aureus* dengan Kombinasi *Gelling Agent*

Hidayatul Ma'wah^{1✉}, Windah Anugrah Subaidah², Anggit Listiyachyani Sunarwidhi³

Universitas Mataram

Email: hidayatulmawah18@gmail.com^{1✉}

Abstrak

Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) adalah penyakit karena peradangan mulut berupa bercak putih kekuningan. SAR diperburuk infeksi *Staphylococcus aureus* dan penggunaan obat sintetik. Daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) efektif sebagai antibakteri. Penggunaan daun bidara dalam sediaan gel lebih efisien dengan kombinasi *gelling agent*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak metanol daun bidara (EMDB) terhadap pertumbuhan *S.aureus*, mengetahui sifat fisik gel dengan kombinasi *gelling agent* carbopol 940 dan HPMC, serta mengetahui aktivitas gel EMDB terhadap *S.aureus*. Uji antibakteri EMDB menggunakan metode cakram, optimasi formula dengan metode *Simplex Lattice Design*, dan uji antibakteri sediaan gel dengan metode difusi sumuran. Hasil antibakteri EMDB menunjukkan zona hambat 4,5 mm. Formula optimum gel diperoleh kombinasi carbopol 940 0,875% dan HPMC 3,125%. Parameter gel meliputi pH 5,70, viskositas 20.156 Pa.s, daya sebar 6,1 cm, dan daya lekat 87,95 menit. Gel coklat kehijauan dengan aroma ekstrak daun bidara ini memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S.aureus* dengan zona hambat 4,58 mm. Gel EMDB menunjukkan sifat fisik baik dan aktivitas antibakteri efektif.

Kata Kunci: *Antibakteri, Daun Bidara, Gel, Sariawan, Simplex Lattice Design.*

Abstract

Recurrent Aphthous Stomatitis (SAR) is a disease caused by inflammation of the mouth in the form of yellowish white spots. SAR is exacerbated by *Staphylococcus aureus* infection and the use of synthetic drugs. Bidara leaves (*Ziziphus mauritiana* L.) are effective as an antibacterial. The use of bidara leaves in gel preparations is more efficient with a combination of gelling agents. The aim of this research was to determine the activity of methanol extract of bidara leaves (EMDB) on the growth of *S.aureus*, determine the physical properties of the gel with a combination of the gelling agent carbopol 940 and HPMC, and determine the activity of EMDB gel against *S.aureus*. The EMDB antibacterial test uses the disc method, formula optimization uses the Simplex Lattice Design method, and the gel preparation antibacterial test uses the well diffusion method. EMDB antibacterial results showed an inhibition zone of 4.5 mm. The optimum gel formula was obtained by a combination of 0.875% carbopol 940 and 3.125% HPMC. Gel parameters include pH 5.70, viscosity 20,156 Pa.s, spreadability 6.1 cm, and adhesion power 87.95 minutes. This greenish brown gel with the aroma of bidara leaf extract has antibacterial activity against *S.aureus* with an inhibition zone of 4.58 mm. EMDB gel showed good physical properties and effective antibacterial activity.

Keyword: *Antibacterial, Bidara Leaves, Gel, Mouth Ulser, Simplex Lattice Design.*

PENDAHULUAN

Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) atau sariawan merupakan salah satu penyakit mulut yang ditandai adanya suatu bercak putih kekuningan, berupa bercak tunggal atau kelompok pada mukosa mulut dan sering terjadi secara berulang. Prevalensi sariawan pada populasi dunia antara 5%-6%, sedangkan di Indonesia sendiri prevalensi sariawan sebesar 8% (Wowor dkk., 2019). Selain karena peradangan, sariawan juga dapat diperparah oleh infeksi bakteri yaitu *S.aureus* yang merupakan salah satu mikroba dalam rongga mulut, dimana *S.aureus* berkolonisasi pada rongga mulut sekitar 42% (Kouidhi dkk., 2010). Infeksi sariawan terjadi ketika adanya trauma atau abrasi pada permukaan mukosa sehingga mempermudah masuknya bakteri ke dalam epitel mulut. *S.aureus* menjadi patogen apabila kondisi lingkungan mendukung, seperti imunitas tubuh menurun (Kundu & Garg, 2012). Sariawan rentan dialami oleh pasien dengan keadaan imunitas rendah seperti, kandidiasis oral, HIV, dan lain sebagainya. Penggunaan obat sariawan sintetik banyak menimbulkan efek samping, contohnya pada penggunaan *octenidine hydrochloride*, sehingga penggunaan bahan alam sebagai alternatif pengobatan dapat dilakukan dengan efek samping yang lebih sedikit (Marwati & Amidi, 2018).

Daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan sariawan karena memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Metabolit sekunder yang

terkandung dalam daun bidara adalah saponin, tanin, dan flavonoid yang berpotensi sebagai antibakteri. Pada penelitian Syafa'atulloh dkk. (2022), menyatakan bahwa ekstrak daun bidara dengan pelarut metanol 80% pada konsentrasi 30% menggunakan metode cakram menghasilkan zona hambat sebesar 8,90 mm. Sehingga dari penelitian tersebut daun bidara dapat berpotensi sebagai obat sariawan. Daun bidara dapat diformulasikan ke dalam sediaan topikal untuk mempermudah penggunaannya. Namun, sediaan obat sariawan yang banyak beredar di pasaran yaitu dalam bentuk cair atau semi padat. Bentuk sediaan semi padat seperti gel menjadi alternatif pengobatan yang lebih baik karena waktu kontak obat yang lebih panjang dan secara signifikan meningkatkan efektivitas terapi. Gel adalah pembawa yang digunakan dengan tujuan pemberian obat pada bagian mukosa, salah satunya adalah mukosa mulut sehingga semakin baik daya sebar dan daya lekatnya maka semakin baik penetrasinya pada tempat pemakaian dan semakin baik pula penghantaran obatnya, sehingga dipilih sebagai pembawa zat aktif yang efektif (Aeni dkk., 2012).

Guna mendapatkan stabilitas sediaan gel yang baik, maka diperlukan kombinasi gelling agent, seperti carbopol 940 dan HPMC. Carbopol 940 pada konsentrasi rendah dapat terdispersi dengan mudah dalam air, memberikan sifat alir yang baik, kompatibel dengan bahan lain, namun menghasilkan viskositas yang kaku serta bersifat asam (pH 2,5-3). sedangkan HPMC memiliki sifat netral dan dapat membentuk gel yang jernih dan mempertahankan viskositas gel serta membentuk lapisan film yang kuat ketika mengering dan transparan. Kombinasi kedua gelling agent ini dapat menghasilkan tekstur gel dengan sifat fisik sediaan yang lebih baik (Nurlely dkk., 2021). Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan optimasi formula kombinasi carbopol 940 dan HPMC terhadap sediaan gel EMDB sebagai antibakteri terhadap *S.aureus* penyebab sariawan, serta untuk menentukan sifat fisik formula optimum sediaan gel dan mengetahui aktivitas antibakteri dari sediaan gel tersebut.

METODE PENELITIAN

Pembuatan EMDB

Ekstraksi daun bidara menggunakan pelarut metanol 86% dengan perbandingan simplisia serbuk dan pelarut adalah 300 g: 1500 mL (1:5 b/v) suhu 30°C selama 30 menit dengan pengulangan 2 kali menggunakan alat sonikasi. Filtrat EMDB diuapkan dengan *rotary evaporator* dan filtrat yang tidak teruapkan sempurna dipekatkan dengan *waterbath*.

Skrining Fitokimia

Uji Alkaloid

Ekstrak sebanyak 0,5 g dilarutkan dengan 5 mL HCl 2N dan dipanaskan pada *hot plate* selama 2 menit. Setelah itu didinginkan dan disaring. Selanjutnya, filtrat dipindahkan ke dalam tabung reaksi masing-masing 1 mL dan ditambahkan masing-masing 3 tetes larutan pereaksi yaitu *Meyer*, *Dragendorff*, dan *Bouchardat*. Hasil positif pereaksi *Meyer* terbentuk endapan menggumpal putih atau kuning, pereaksi *Dragendorff* terbentuk endapan kuning jingga, dan pereaksi *Bouchardat* terbentuk endapan warna coklat kehitaman.

Uji Flavonoid

Ekstrak sebanyak 0,5 g dilarutkan dengan aquades secukupnya dan dikocok, selanjutnya ditambahkan serbuk Mg dan HCL pekat. Hasil positif terbentuk warna merah, kuning, atau jingga.

Uji Tanin

Ekstrak sebanyak 0,5 g dilarutkan dengan aquades secukupnya dan dipanaskan, kemudian diambil filtrat. Selanjutnya ditambahkan 2-3 tetes FeCl_3 1%. Hasil positif terbentuk warna hijau kehitaman, biru, atau biru kehitaman.

Uji saponin

Ekstrak sebanyak 0,5 g dilarutkan dengan aquades secukupnya dan dikocok kuat, tunggu sampai 10 menit dan catat tinggi busa yang terbentuk.

Uji Aktivitas Antibakteri EMDB Dengan Metode Cakram

Pembuatan Media

Media NA sebanyak 2 g dilarutkan dalam 100 mL aquades kemudian panaskan hingga larut dan homogen.

Sterilisasi Alat

Cawan petri, ose, blue tip dan yellow tip, spreader glass, pinset, tabung reaksi, dibungkus dengan koran, kemudian alat-alat tersebut dan media disterilisasi dengan autoklaf suhu 121°C selama 15 menit.

Peremajaan Bakteri dan Pematangan Media Uji

Media steril dituang dalam tabung reaksi sebanyak 7 mL dan biarkan miring hingga memadat. Selanjutnya media dituang ke dalam 3 cawan petri sebanyak 30 mL. Media padat miring di goreskan 1 ose biakan murni bakteri *S.aureus* secara aseptis dan diinkubasi selama 24 jam.

Pembuatan Larutan Uji

Kontrol positif kloramfenikol 1% sebanyak 10 mg dilarutkan dalam 1 mL DMSO 10%, kemudian larutan tersebut diambil sebanyak 0,1 mL dan ditambahkan 1 mL DMSO 10% sehingga konsentrasinya menjadi 1%. Ekstrak sebanyak 0,05 g dan 0,1 g dilarutkan dalam masing-masing 1 mL DMSO 10% sehingga konsentrasinya menjadi 5% dan 10%. Kontrol negatif digunakan DMSO 10%.

Pembuatan Suspensi Bakteri

Diambil sebanyak 10 mL larutan fisiologis (NaCl 0,9%) dan ditambahkan 1 ose bakteri peremajaan, kemudian dibandingkan dengan Mc Farland 0,5.

Uji Aktivitas Antibakteri

Suspensi bakteri diambil masing-masing sebanyak 100 µL dan tuang di atas permukaan media padat, lalu diratakan dengan spreader glass, ditunggu hingga suspensi menyerap ke dalam media. Selanjutnya kertas cakram ditetesi dengan larutan uji kontrol positif, kontrol negatif, EMDB 5% dan EMDB 10% masing-masing sebanyak 10 µL. Setelah itu kertas cakram tersebut diletakkan pada media uji sesuai label tanda dan diinkubasi selama 24 jam.

Pembuatan Formula Rancangan

Tabel 1 Formula Sediaan Gel EMDB

Bahan	Fungsi Bahan	Jumlah (% b/v)
EMDB	Zat Aktif	10
Carbopol 940	<i>Gelling Agent</i>	0,5 – 2
HPMC	<i>Gelling Agent</i>	2 – 3,5
Metil Paraben	Pengawet	0,18
Propil Paraben	Pengawet	0,02
Propilen Glikol	Humektan	6
TEA	Penetral pH	0,5
Aquades	Pelarut	Add 100

Konsentrasi formula rancangan dibuat menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan bahan yang dikombinasi adalah carbopol 940 dan HPMC dengan batas atas dan batas bawah berturut-turut 0,5-2 dan 2-3,5.

Pembuatan Dan Evaluasi Sediaan Gel Formula Optimum EMDB

Bahan sediaan gel formula optimum ditimbang sesuai jumlah yang akan dibuat. HPMC didispersikan dengan aquades panas (suhu 70°C) secukupnya, lalu diaduk kuat hingga membentuk basis gel. Selanjutnya, carbopol 940 pada lumpang lain didispersikan

dengan aquades panas secukupnya dan diaduk kuat hingga membentuk basis gel dan ditambahkan TEA diaduk sampai homogen. Setelah itu, basis gel HPMC ditambahkan ke dalam massa gel carbopol 940, lalu diaduk sampai homogen. Selanjutnya, metil paraben dan propil paraben dilarutkan dengan aquades panas dalam lumpang lain, lalu ditambahkan propilen glikol dan diaduk sampai homogen. Selanjutnya, campuran metil paraben, propil paraben dan propilen glikol dimasukkan secara perlahan ke dalam massa gel yang sudah jadi sambil diaduk sampai homogen. Kemudian, ekstrak yang sudah dilarutkan dengan aquades ditambahkan ke dalam massa gel, lalu diaduk sampai homogen sambil menambahkan aquades secukupnya.

Evaluasi Hasil Formula Rancangan

Uji pH

Pemeriksaan pH menggunakan pH meter, angka yang muncul dibandingkan dengan pH normal rongga mulut yaitu 5,5-7,9 (Sari dkk., 2019).

Uji Viskositas

Gel dimasukkan ke dalam gelas beaker, dan dimasukkan spindel 64. Selanjutnya dipasang spindel dan diturunkan viskometer sehingga terendam sampai tanda batas dalam gel. Kemudian diatur kecepatan pada skala viskositas hingga berhenti stabil. Viskositas yang baik pada sediaan semi padat menurut SNI 16-4399-1996 yaitu 2000–50.000 cps (Febriani, 2021).

Uji Daya Sebar

Gel ditimbang sebanyak 1 g diletakkan di tengah kaca, ditutup dengan kaca lain dan diberikan 125 g pemberat di atasnya dan dibiarkan selama 1 menit, selanjutnya diukur diameter sebar gel. Daya sebar gel yang baik adalah 5-7 cm (sesuai SNI) (Yuniarsih dkk., 2018).

Uji Daya Lekat

Gel ditimbang sebanyak 0,1 g dioleskan pada kaca objek, lalu diletakkan kaca objek lain di atas gel. Selanjutnya beri beban 1 kg di atas kaca selama 3 menit, kemudian kaca objek dipasang pada alat uji daya lekat yang telah diberi beban 80 g dan waktu dicatat dengan *stopwatch* setelah kedua objek memisah. Daya lekat gel yang baik adalah lebih dari 1 detik (Hasriyani dkk., 2022).

Pembuatan Formula Optimum

Pembuatan formula optimum menggunakan cara yang sama dengan pembuatan formula rancangan.

Verifikasi Formula Optimum

Formula optimum yang disarankan oleh *software* Design Expert versi 13 dilakukan verifikasi dengan cara membandingkan respon prediksi *software* dengan hasil respon evaluasi formula optimum menggunakan cara analisis statistik SPSS *one sample t-test*.

Evaluasi Sediaan Formula Optimum

Evaluasi sifat fisik sediaan gel formula optimum dilakukan hal serupa dengan evaluasi sifat fisik sediaan gel formula rancangan, namun ditambahkan uji organoleptis dan uji homogenitas.

Pengujian Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Sariawan Formula Optimum EMDB

Pengujian ini dilakukan serupa dengan pengujian aktivitas antibakteri ekstrak, namun yang berbeda pada pembuatan bahan uji dan metode yang digunakan adalah metode sumuran.

Pembuatan Bahan Uji

Kontrol positif digunakan Octenilin[®], kontrol negatif digunakan basis gel tanpa ekstrak, EMDB 10% (cara pembuatan sama pada uji aktivitas antibakteri ekstrak) dan formula optimum.

Uji Aktivitas Antibakteri

Media uji yang sudah dituangkan suspensi dibuat lubang sumuran menggunakan blue tip, kemudian dimasukkan masing-masing bahan uji pada sumuran sesuai label tanda. kontrol positif, basis gel, dan formula optimum dituang sebanyak 1 g, lalu EMDB 10% dituang sebanyak 50 µL. selanjutnya diinkubasi selama 24 jam.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak Metanol Daun Bidara (EMDB)

Hasil ekstraksi daun bidara diperoleh rendemen EMDB sebesar 21,074%. Hal ini menunjukkan bahwa EMDB yang dihasilkan sudah sesuai dengan syarat rendemen ekstrak kental yaitu tidak kurang dari 10% (Kemenkes RI, 2017).

Skrining Fitokimia

Tabel 2 Hasil Skrining Fitokimia EMDB

Golongan Senyawa	Pereaksi	Hasil Uji
Alkaloid	<i>Mayer</i>	-
	<i>Dragendorff</i>	-
	<i>Bouchardat</i>	-
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl Pekat	+

Tanin	FeCl ₃ 1%	+
Saponin	Air panas + HCl 2 N	+

Ket: (+): mengandung senyawa metabolit sekunder

(-): Tidak mengandung senyawa metabolit sekunder.

Hasil negatif yaitu tidak terbentuk endapan pada masing-masing pereaksi, hal ini disebabkan oleh proses metabolisme yang terjadi pada pagi, siang, dan sore. Kadar alkaloid terakumulasi pada sore hari, sedangkan pengambilan sampel dilakukan pada pagi hari, sehingga kadar alkaloid yang diperoleh pada sampel tidak ada (Hamsa dkk., 2020). Hasil positif terbentuk warna merah untuk flavonoid, warna hijau kehitaman untuk tanin, dan busa setinggi 4 cm yang bertahan selama 10 menit. Terbentuknya hasil positif pada setiap pengujian dikarenakan ada reaksi yang terjadi antara senyawa yang terkandung dalam EMDB dengan pereaksi yang ditambahkan.

Uji Aktivitas Antibakteri EMDB

Tabel 3 Hasil Perhitungan Diameter Zona Hambat EMDB

Sampel Uji	Diameter Zona Hambat Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> (mm)				Kategori
	R1	R2	R3	Rata-Rata ± SD	
Kontrol Positif	10	10,5	10	10,16 ± 0,23	Kuat
Kontrol Negatif	0	0	0	0 ± 0	Tidak Ada
Konsentrasi 10%	4,75	4	4,75	4,5 ± 0,35	Lemah
Konsentrasi 5%	2	1,75	1,75	1,87 ± 0,12	Lemah

Ket: (K+) Kloramfenikol 1%; (K-) DMSO 10%; EMDB 10% dan 5%.

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa EMDB pada konsentrasi 5% dan 10% memiliki aktivitas antibakteri dalam kategori lemah. Hasil analisis statistik uji aktivitas antibakteri EMDB menunjukkan data tidak terdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya data di lakukan analisis non parametric yaitu uji *Kruskal-Wallis* dan *p-value* (signifikansi) yang diperoleh $\leq 0,05$ yaitu 0,014 yang berarti data ini menunjukkan perbedaan bermakna antara kontrol positif, kontrol negatif, EMDB 10% dan EMDB 5%. Kemudian data dianalisis lanjut dengan *Mann-Whitney* dan diperoleh *p-value* $\leq 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri yang dihasilkan oleh EMDB pada konsentrasi 10% dan 5% berbeda bermakna dengan aktivitas antibakteri yang dihasilkan oleh kloramfenikol 1% sebagai kontrol positif, dimana kontrol positif memiliki diameter zona hambat paling tinggi dibandingkan dengan EMDB 10% dan 5%.

Formula Rancangan

Berdasarkan hasil optimasi formula sesuai batas atas dan batas bawah, diperoleh konsentrasi formula rancangan hasil Design Expert dan dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4 Variasi Konsentrasi Carbopol 940 dan HPMC Hasil Design Expert Versi 2013

Bahan	Konsentrasi (%)							
	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII	FVIII
Carbopol 940	0,5	0,875	1,25	2	1,625	0,5	2	1,25
HPMC	3,5	3,125	2,75	2	2,375	3,5	2	2,75

Tabel 5 Hasil Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel Sariawan EMDB Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940 dan HPMC

Run	Komponen (%) b/v		Respon			
	A: Carbopol 940	B: HPMC	pH	Viskositas (cP.s)	Daya Sebar (cm)	Daya Lekat (Detik)
1	0,5	3,5	5,77	21020	4,7	85,58
2	0,875	3,125	5,70	25310	6,3	88,58
3	1,25	2,75	5,59	34450	5,9	91,90
4	2	2	5,37	194266	4,5	98,23
5	1,625	2,375	5,57	167200	5,35	95,31
6	0,5	3,5	5,78	14930	4,7	86,61
7	2	2	5,45	256200	4,2	99,31
8	1,25	2,75	5,66	28630	5,9	90,51

Penentuan formula optimum sediaan gel EMDB diperoleh dari 4 parameter uji, yaitu nilai pH, nilai viskositas, nilai daya sebar, dan nilai daya lekat. Hasil respon setiap parameter dilakukan analisis *ANOVA* pada *software* Design Expert versi 13. Berdasarkan hasil analisis *ANOVA* yang ditunjukkan pada tabel 4.7 menunjukkan data yang baik, dimana model *linear mixture* yang memiliki nilai signifikan yaitu $p\text{-value} \leq 0,05$, sehingga data dikatakan normal. Kemudian nilai *Lack of Fit* memiliki nilai tidak signifikan yaitu $p\text{-value} \geq 0,05$ yang menyatakan bahwa data yang diperoleh memiliki tingkat kesalahan kecil. Adapun nilai R^2 mendekati 1, dimana nilai ini menyatakan besarnya variasi data yang telah dijelaskan pada model yang berarti data dikatakan linear. Antara nilai *Adjusted* R^2 dan nilai *Predicted* R^2 diperoleh hasil $<0,2$ yang berarti model ini sesuai. Nilai *Adeq.Precision* yang didapatkan lebih dari 4, hal ini menunjukkan bahwa kuatnya rasio sinyal daripada noise. Berdasarkan semua parameter, dapat dilihat bahwa model yang

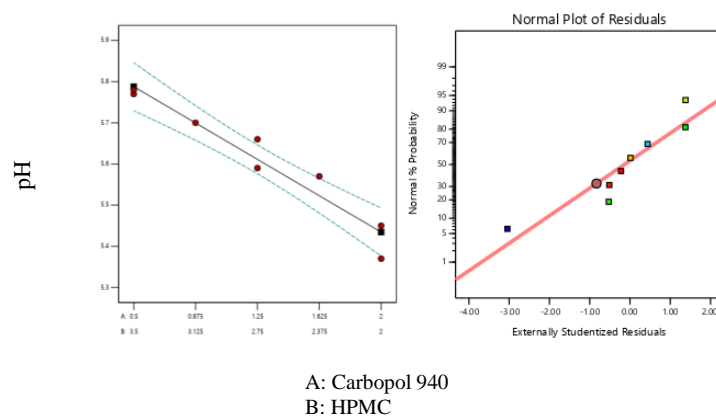
diperoleh dari hasil analisis dapat diterima.

Tabel 6 Data Hasil Analisis ANOVA Parameter Uji Menggunakan *Software Design Expert* Versi 13

Parameter	Nilai			
	pH	Viskositas	Daya Sebar	Daya Lekat
Model: <i>Linear Mixture</i>	<0,0001	0,0007	0,0396	<0,0001
Residual: <i>Lack of fit</i>	0,6007	0,2565	0,0910	0,4989
R ²	0,9345	0,9265	0,9677	0,9778
<i>Adjusted R²</i>	0,9236	0,8971	0,9435	0,9741
<i>Predicted R²</i>	0,8786	0,8110	0,8022	0,9606
<i>Adeq. Precision</i>	17,4521	11,3888	13,5189	30,6304

Uji pH

Uji pH bertujuan untuk mengetahui pH dari sediaan gel yang diformulasikan, sehingga sediaan gel tidak menyebabkan iritasi pada mukosa mulut ataupun demineralisasi pada struktur gigi. Penelitian Gurav & Husukale (2023), menyatakan formula sediaan mukosa mulut harus memiliki rentang pH antara 4,5-7, yang berarti respon pH pada 8 formula dapat diterima.



Gambar 1 Grafik dan *Counter Plot* Respon pH Gel Sariawan

Berdasarkan grafik dan *counter plot* ditunjukkan bahwa respon pH paling tinggi berada pada kombinasi formula carbopol 940 0,5% dan HPMC 3,5% serta adapun respon pH paling rendah berada pada kombinasi formula carbopol 940 2% dan HPMC 2%. Dapat dilihat pada grafik data tersebar normal dan linear dengan ditandai titik penyebaran tidak jauh dari garis linear. Berdasarkan analisis data, maka diperoleh persamaan *Simplex Lattice Design* respon pH yang dapat dilihat pada persamaan berikut.

$$Y = 5,45 (A) + 5,79 (B)$$

Ket:

Y = Respon pH

A = Koefisien carbopol 940

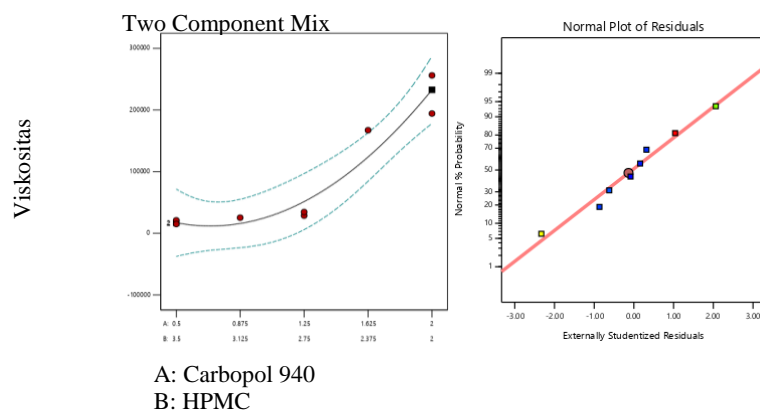
B = Koefisien HPMC

Berdasarkan persamaan diatas, diperoleh setiap komponen menunjukkan respon positif terhadap pH sediaan gel sariawan. Komponen carbopol 940 dan HPMC secara singular berpengaruh positif terhadap respon pH, dimana ketika adanya peningkatan konsentrasi pada masing-masing komponen secara singular dapat menyebabkan adanya perubahan pH. Pada respon pH tidak terdapat interaksi kedua komponen sehingga tidak memberikan pengaruh terhadap respon pH. Hal tersebut berarti, semakin meningkatnya konsentrasi carbopol 940 maka dapat meningkatkan respon pH dan meningkatnya konsentrasi HPMC juga meningkatkan respon pH. Dapat dilihat nilai koefisien HPMC lebih tinggi dibandingkan nilai koefisien carbopol 940, hal ini berarti HPMC lebih berpengaruh terhadap peningkatan pH sediaan gel.

Berdasarkan hasil, dapat dilihat bahwa HPMC merupakan *gelling agent* yang bersifat netral sehingga HPMC tidak berpengaruh terhadap pH sediaan. Carbopol 940 bersifat asam (pH 2,5-3) apabila terdispersi dalam air (Rowe dkk., 2009), sehingga diperlukan penambahan TEA yang bertujuan untuk meningkatkan pH sediaan gel sariawan. TEA melakukan penetralan gugus asam karboksilat dengan basa yang sesuai pada rantai polimer, dimana pembasaan tersebut akan mengakibatkan terbentuknya muatan negatif di sepanjang rantai polimernya (Dewi dkk., 2021).

Uji Viskositas

Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui kekentalan dari sediaan gel yang diformulasikan. Viskositas yang baik pada sediaan semi padat menurut SNI 16-4399-1996 yaitu 2000–50.000 cps (Febriane, 2021).



Gambar 2 Grafik dan *Counter Plot* Respon Viskositas Gel Sariawan

Berdasarkan grafik dan *counter plot*, ditunjukkan bahwa respon viskositas paling tinggi berada pada kombinasi formula carbopol 940 2% dan HP MC 2% serta adapun respon viskositas paling rendah berada pada kombinasi formula carbopol 940 0,5% dan HPMC 3,5%. Dapat dilihat pada grafik data tersebar normal dan linear dengan ditandai titik penyebaran tidak jauh dari garis linear. Berdasarkan analisis data, maka diperoleh persamaan *Simplex Lattice Design* respon viskositas yang dapat dilihat pada persamaan berikut.

$$Y = 232800000 (A) + 1703350 (B) - 294100000 (AB)$$

Ket:

Y = Respon Viskositas

A = Koefisien carbopol 940

B = Koefisien HPMC

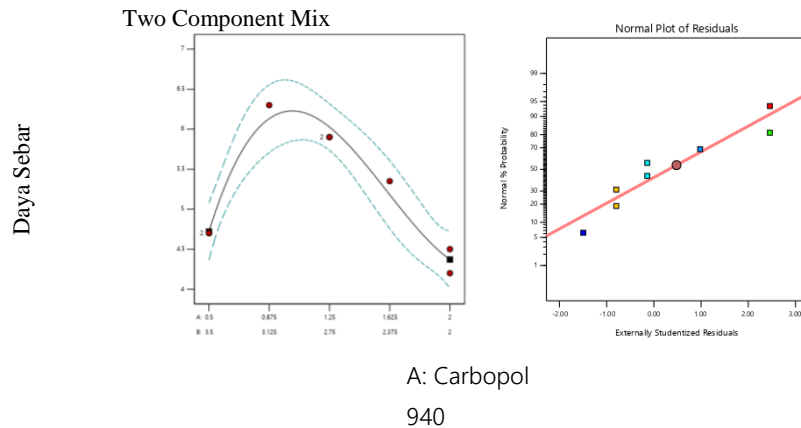
AB = Interaksi kedua komponen

Berdasarkan persamaan diatas, diperoleh setiap komponen menunjukkan respon positif terhadap viskositas sediaan gel sariawan. Komponen carbopol 940 dan HPMC secara singular berpengaruh positif terhadap respon viskositas, dimana ketika adanya peningkatan konsentrasi pada masing-masing komponen secara singular dapat menyebabkan adanya peningkatan viskositas. Berbeda halnya dengan interaksi antara kedua komponen terhadap perubahan viskositas yang menghasilkan respon negatif dengan adanya peningkatan komponen bahan, dimana interaksi dari dua komponen tersebut tidak mempengaruhi respon viskositas. Hal tersebut menunjukkan bahwa, semakin meningkatnya konsentrasi carbopol 940 maka dapat meningkatkan respon viskositas dan semakin meningkatnya konsentrasi HPMC dapat meningkatkan respon viskositas sediaan gel. Dapat dilihat nilai koefisien carbopol 940 lebih tinggi dibandingkan dengan nilai koefisien HPMC, hal ini berarti carbopol 940 lebih mempengaruhi peningkatan respon viskositas dibandingkan HPMC.

Berdasarkan hasil dapat dilihat bahwa carbopol 940 merupakan *gelling agent* yang dapat membentuk gel yang kaku pada konsentrasi rendah dan membentuk gel yang jernih. HPMC merupakan *gelling agent* yang bersifat netral dan stabil serta akan mengalami peningkatan viskositas sehubungan dengan peningkatan konsentrasinya. Dengan adanya penambahan TEA pada carbopol 940 mengakibatkan pergeseran kesetimbangan ionik dengan membentuk garam yang larut. Ion tersebut mengalami tolak menolak dari gugus karboksilat yang menyebabkan polimer menjadi kaku sehingga TEA dapat meningkatkan viskositas dari carbopol 940 (Dewi dkk., 2021).

Uji Daya Sebar

Uji daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan dari sediaan gel untuk menyebar pada mukosa mulut. Daya sebar gel yang baik adalah 5-7 cm (sesuai SNI) (Yuniarsih dkk., 2018).



Gambar 3 Grafik dan *Counter Plot* Respon Daya Sebar Gel Sariawan

Berdasarkan grafik dan *counter plot* ditunjukkan bahwa respon daya sebar paling tinggi berada pada kombinasi formula carbopol 940 0,875% dan HPMC 3,125% serta adapun respon daya sebar paling rendah berada pada kombinasi formula carbopol 940 2% dan HPMC 2%. Dapat dilihat pada grafik data tersebar normal dan linear dengan ditandai titik penyebaran tidak jauh dari garis linear. Berdasarkan analisis data, maka diperoleh persamaan *Simplex Lattice Design* respon daya sebar yang dapat dilihat pada persamaan berikut.

$$Y = 4,37 (A) + 4,72 (B) + 5,92 (AB) - 4,13 (AB(A-B))$$

Ket:

Y = Respon daya sebar

A = Koefisien carbopol 940

B = Koefisien HPMC

AB = Interaksi kedua komponen

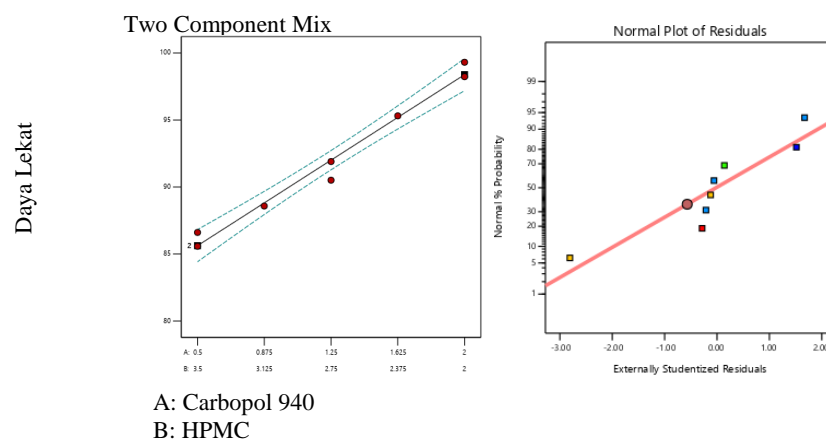
Berdasarkan persamaan diatas, diperoleh setiap komponen menunjukkan respon positif terhadap daya sebar sediaan gel sariawan. Komponen carbopol 940 dan HPMC secara singular berpengaruh positif terhadap respon daya sebar, dimana ketika adanya peningkatan konsentrasi pada masing-masing komponen secara singular dapat menyebabkan peningkatan daya sebar. Sama halnya dengan interaksi kedua komponen terhadap perubahan daya sebar yang menghasilkan respon positif dengan adanya peningkatan komponen bahan. Hal tersebut menunjukkan bahwa, semakin meningkatnya

konsentrasi carbopol 940 maka dapat meningkatkan respon daya sebar, begitupun pada peningkatan konsentrasi HPMC akan meningkatkan daya sebar. Dapat dilihat nilai koefisien HPMC lebih tinggi dibandingkan dengan nilai koefisien carbopol 940, hal ini berarti HPMC lebih berpengaruh terhadap peningkatan daya sebar. Akan tetapi, pada interaksi kedua komponen juga menurunkan respon daya sebar namun tidak terlalu berpengaruh karena nilai koefisien interaksinya lebih kecil dibandingkan dengan nilai koefisien interaksi pertama. Hal ini ditunjukkan pada kombinasi carbopol 940 0,5% dan HPMC 3,5% yang mengalami penurunan diameter daya sebar.

Berdasarkan hasil tersebut dapat dilihat bahwa carbopol 940 merupakan *gelling agent* yang mempengaruhi penurunan respon daya sebar karena memiliki sifat gel yang kaku sehingga sulit untuk menyebar. Pada beberapa formula, HPMC meningkatkan respon daya sebar, namun pada kombinasi komponen carbopol 0,5% dan HPMC 3,5% terjadi penurunan, hal ini dikarenakan konsentrasi HPMC yang terlalu tinggi sehingga menyebabkan sediaan gel sulit untuk menyebar (Hasriyani dkk., 2022).

Uji Daya Lekat

Uji daya lekat bertujuan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan sediaan gel melekat pada mukosa, sehingga memperlama waktu kontak antara zat aktif dengan lesi. Daya lekat gel yang baik adalah lebih dari 1 detik (Hasriyani dkk., 2022).



Gambar 4 Grafik dan *Counter Plot* Respon Daya Lekat Gel Sariawan

Berdasarkan grafik dan *counter plot* ditunjukkan bahwa respon daya lekat paling tinggi berada pada kombinasi formula carbopol 940 2% dan HPMC 2% serta adapun respon daya lekat paling rendah berada pada kombinasi formula carbopol 940 0,5% dan HPMC 3,5%. Dapat dilihat pada grafik data tersebar normal dan linear dengan ditandai titik penyebaran tidak jauh dari garis linear. Berdasarkan analisis data, maka diperoleh persamaan *Simplex Lattice Design* respon daya lekat yang dapat dilihat pada persamaan berikut.

$$Y = 98,38 (A) + 85,62 (B)$$

Ket:

Y = Respon daya lekat

A = Koefisien carbopol 940

B = Koefisien HPMC

Berdasarkan persamaan diatas, diperoleh setiap komponen menunjukkan respon positif terhadap daya lekat sediaan gel sariawan. Komponen carbopol 940 dan HPMC secara singular berpengaruh positif terhadap respon daya lekat, dimana ketika adanya peningkatan konsentrasi pada masing-masing komponen secara singular dapat menyebabkan peningkatan daya lekat. Pada respon daya lekat ini, komponen carbopol 940 yang paling berpengaruh terhadap peningkatan daya lekat. Hal ini dikarenakan nilai koefisien carbopol 940 lebih tinggi dibandingkan dengan nilai koefisien HPMC. Pada respon ini juga tidak terdapat interaksi kedua komponen sehingga tidak memberikan pengaruh terhadap respon daya lekat, yang berarti respon daya lekat akan meningkat apabila konsentrasi kedua komponen juga meningkat. Hal ini berbanding lurus dengan viskositas, dimana semakin tinggi nilai viskositas sediaan gel maka semakin lama pula sediaan tersebut melekat (Putri & Anindhita, 2022).

Dapat dilihat pada tabel 7 bahwa formula optimum yang sarankan oleh *software* Design Expert menghasilkan nilai *importance* sebesar 3 yang digunakan dalam optimasi formula dengan rentang level yang dimiliki yaitu 1-5. *Importance* adalah nilai yang menyatakan seberapa penting komponen, variabel ataupun respon tersebut untuk dioptimasi dibandingkan dengan komponen, variabel ataupun respon lainnya, dimana semakin tinggi nilai *importance* maka semakin penting komponen, variabel atau respon tersebut untuk dioptimasi (Kuswana dkk., 2017). Pada penelitian ini, komponen dan semua respon memiliki nilai *importance* sebesar 3 yang berarti komponen dan semua respon memiliki pengaruh yang sama terhadap sediaan gel sariawan EMDB.

Tabel 7 Data Formula Optimum Sediaan Gel Sariawan EMDB

<i>Name</i>	<i>Goal</i>	<i>Lower Limit</i>	<i>Upper Limit</i>	<i>Importance</i>
Carbopol 940	<i>is in range</i>	0,5	2	+++
HPMC	<i>is in range</i>	2	3,5	+++
pH	<i>is in range</i>	5,37	5,78	+++
Viskositas	<i>is in range</i>	14930	256200	+++
Daya Sebar	<i>is in range</i>	4,2	6,3	+++

Daya Lekat	<i>is in range</i>	85,58	99,31	+++
------------	--------------------	-------	-------	-----

Berdasarkan hasil optimasi 8 *run* formula menggunakan *software* Design Expert dihasilkan formula optimum komposisi bahan dan respon formula optimum dari parameter uji, yaitu uji pH, uji viskositas, uji daya sebar dan uji daya lekat. Komposisi bahan dan respon formula optimum hasil prediksi *software* Design Expert dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8 Komposisi dan Respon Formula Optimum Hasil Prediksi *Software* Design

Komposisi (%)		Respon		<i>Desirability</i>		
Carbopol 940	HPMC	pH	Viskositas	Daya Sebar	Daya Lekat	
0,875	3,125	5,70	15837,085	6,131	88,813	1,000

Expert Versi 13

Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula dilakukan untuk mengetahui adanya tidaknya perbedaan bermakna antara respon yang diprediksi oleh *software* dengan respon yang dihasilkan pada percobaan. Data hasil analisis statistik *one sample t-test* verifikasi formula optimum dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9 Hasil Uji Statistik Verifikasi Formula Optimum EMDB

Respon	Prediksi	Percobaan	<i>2-tailed significance</i>	Kesimpulan
pH	5,70	5,706 ± 0,015275	0,947	Tidak berbeda bermakna
Viskositas	15837,085	20156 ± 2635,172	1,000	Tidak berbeda bermakna
Daya Sebar	6,131	6,150 ± 0,125831	0,935	Tidak berbeda bermakna
Daya Lekat	88,813	87,95 ± 0,260576	0,953	Tidak berbeda bermakna

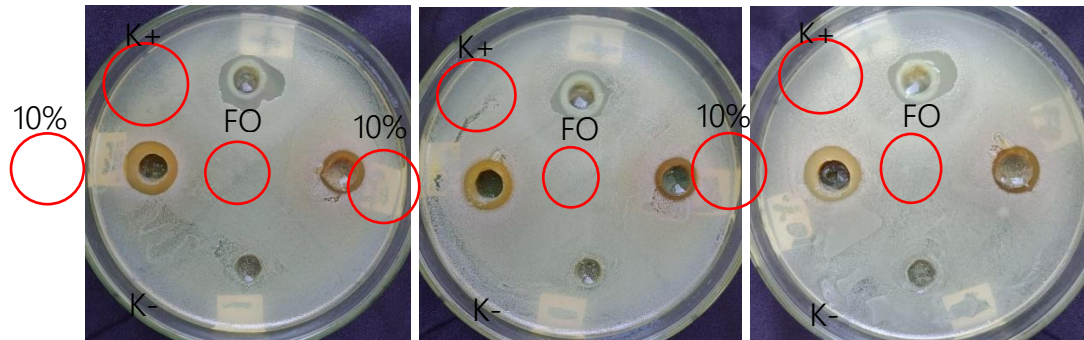
Berlandaskan data pada tabel dapat dilihat bahwa bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara respon prediksi *software* Design Expert *version* 13 dengan formula optimum percobaan. Hal tersebut dapat diketahui dari nilai *2-tailed significance* yaitu lebih besar dari 0,05 ($p\text{-value} \geq 0,05$). Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa optimasi formula yang dilakukan dapat diterima.

Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel Formula Optimum EMDB

Evaluasi sifat fisik formula optimum yaitu uji organoleptis menghasilkan sediaan gel yang dengan konsistensi kental seperti gel, agak sulit dituang, dan memiliki bau khas ekstrak serta berwarna coklat kehijauan. Ekstrak yang dipakai sebagai zat aktif sangat berpengaruh terhadap bau dan warna sediaan gel, dimana semakin banyak ekstrak yang

digunakan maka bau sediaan akan semakin menyengat dan warna sediaan juga semakin pekat sesuai dengan warna ekstrak. Kemudian, uji homogenitas sediaan gel formula optimum termasuk homogen ditandai dengan tidak adanya butiran atau partikel kasar pada kaca objek.

Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Formula Optimum EMDB



Replikasi I

Replikasi II

Replikasi III

Gambar 5 Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Sariawan EMDB

Ket: (K+) Kontrol Positif; (K-) Kontrol Negatif; (FO) Formula Optimum; (10%) EMDB.

Tabel 10 Hasil Diameter Zona Hambat Formula Optimum EMDB

Sampel Uji	Diameter Zona Hambat (mm)				Kategori
	R1	R2	R3	Rata-Rata ± SD	
K+ (Octenilin®)	11,5	10	10,5	10,67 ± 0,62	Kuat
K- (basis gel)	0	0	0	0 ± 0	Tidak Ada
EMDB 10%	8,5	7,5	8	8 ± 0,40	Sedang
FO	4,5	4,25	5	4,58 ± 0,31	Lemah

Ket: (K+) Kontrol positif; (K-) Kontrol Negatif; (FO) Formula optimum.

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa hasil pengujian sediaan gel antibakteri terhadap bakteri *S. aureus* memiliki zona hambat pada formula optimum dengan kategori lemah. Hasil pengujian antibakteri kontrol positif memiliki zona hambat pada kategori kuat dan kontrol negatif tidak terbentuk zona hambat, serta EMDB 10% memiliki zona hambat pada kategori sedang. Hasil EMDB 10% ini tidak sama dengan hasil uji aktivitas antibakteri EMDB dengan metode difusi cakram yang menghasilkan zona hambat pada kategori lemah. Hal ini dikarenakan pada metode difusi cakram tingkat osmolaritas larutan uji yang rendah dan konsentrasi EMDB yang digunakan lebih sedikit sehingga menyebabkan zona hambat yang dihasilkan lebih kecil (Hariyati dkk., 2015). Penelitian oleh Nurhayati dkk., (2020) juga menyatakan bahwa metode sumuran menghasilkan aktivitas antibakteri lebih besar dari pada metode difusi cakram. Perbedaan

diameter zona hambat antara formula optimum dengan EMDB 10% dikarenakan EMDB sebagai zat aktif terperangkap dalam sediaan gel sehingga mengalami kesulitan untuk berdifusi pasif keluar sediaan menuju lokasi target, yaitu media pertumbuhan bakteri (Irianto dkk., 2020). Hal ini menyebabkan diameter zona hambat yang diperoleh dari formula optimum lebih kecil dibandingkan dengan EMDB 10%. Berdasarkan hasil pengujian aktivitas antibakteri, diketahui formula optimum bersifat bakterostatik karena mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan zona hambat sebesar 4,58 mm. Hal tersebut ditetapkan berdasar pada zona hambat yang dihasilkan dengan tidak terjadinya multiplikasi atau pertumbuhan bakteri pada zona bening selama 24 jam (Panjaitan & Madayanti, 2017).

Hasil analisis statistik data uji aktivitas antibakteri sediaan gel formula optimum terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilanjutkan dengan uji Anova dan uji Post-Hoc untuk melihat perbedaan rata-rata setiap kelompok. Data hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan bahwa nilai $\text{sig} < 0,05$ yang berarti rata-rata keseluruhan data kelompok berbeda signifikan, dan kemudian data hasil analisis *Post-Hoc* menunjukkan bahwa nilai $\text{sig} < 0,05$ yang berarti data replikasi dan data rata-rata setiap kelompok berbeda signifikan. Maka dapat diketahui dari hasil analisis statistik menunjukkan bahwa seluruh data yang diperoleh dari kelompok EMDB 10% dan FO sediaan gel sariawan memiliki rata-rata yang berbeda secara bermakna atau data setiap kelompok tidak sama dengan data kontrol positif (Octenilin®).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa, EMDB menggunakan metode cakram memiliki aktivitas antibakteri pada konsentrasi 10% dengan zona hambat sebesar 4,5 mm, kombinasi *gelling agent* carbopol 940 dan HPMC memiliki konsentrasi hasil prediksi Design Expert berturut-turut adalah 0,875% dan 3,125% sehingga mempunyai sifat fisik sediaan gel yang baik sesuai syarat sediaan gel sariawan, dan sediaan gel EMDB menggunakan metode sumuran memiliki aktivitas sebagai antibakteri dengan zona hambat sebesar 4,58 mm.

DAFTAR PUSTAKA

Aeni, L. N., Sulaiman, T. N. S., & Mulyani, S. (2012). Formulasi Gel Mukoadhesif Kombinasi Minyak Cengkeh Dan Getah Jarak Pagar Serta Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Streptococcus mutant*. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 108-112.

- Febriani, N. L. (2021). Optimisasi Carbopol Sebagai Basis Gel pada Gel Antiseptik Berbasis Alkohol. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 1(18), 58-63.
- Hamsa, A., Aulawi, T., & Solfan, B. (2020). Perbedaan Waktu Pemanenan Terhadap Mutu Kimia Daun Sirih Merah (*Piper crocatun Ruiz & Pav.*). *Jurnal Pertanian Indonesia*, 1(2), 33-42.
- Hariyati, T., Soelistya, D., Jekti, D., & Andayani, Y. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) Terhadap Bakteri Isolat Klinis. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 1(2), 32-34.
- Hasriyani., Presticasari, H., Danu, P. N., Mudriyastutik, Y. (2022). Pengaruh Variasi Konsentrasi HPMC Terhadap Kualitas Mutu Sediaan *Facial Wash* Gel Nano Perak Hasil Biosintesis Ekstrak Buah Pepaya (*Carica papaya L.*). *Indonesia Jurnal Farmasi*, 7(1), 63-69,
- Irianto, I. D. K., Purwanto., & Mardan, M. T. (2020). Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi. *Majalah Farmaseutik*, 16(2), 202-210.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia, Edisi II*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kundu, R. V., & Garg, A. (2012). *Yeast Infections: Candidiasis, Tinea (Pityriasis) Versicolor, and Malassezia (Pityrosporum) Folliculitis*. In : Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Woll K, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th Ed. New York: MacGraw-Hill.
- Kouidhi B, Zmantar T, Hentati H, Bakhrouf A (2010). Cell surface hydrophobicity, biofilm formation, adhesives properties and molecular detection of adhesins genes in *Staphylococcus aureus* associated to dental caries. *Microb. Pathog.* 49(2): 14-22.
- Marwati., & Amidi. (2018). Pengaruh Budaya, Persepsi, Dan Kepercayaan Terhadap Keputusan Pembelian Obat Herbal. *Jurnal Ilmu Manajemen*, 7(3), 168-180.
- Nurhayati, L. S., Yahdiyan, N., & Hidayatulloh, A. (2020). Perbandingan Pengujian Aktivitas Antibakteri Starter Yogurt Dengan Metode Difusi Sumuran Dan Metode Difusi Cakram. *Jurnal Teknologi Hasil Peternakan*, 1(2):41-46.
- Nurlely., Rahmah, A., Ratnapuri, P. H., Srikartika, V. M., & Anwar, K. (2021). Uji Karakteristik Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) dengan Variasi Karbopol dan HPMC. *Jurnal Pharmascience*, 8(2), 79-89.
- Panjaitan, R. S., & Madayanti, F. (2017). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Lipid *Ulva fasciata* Terhadap *Bacillus cereus*. *Educhemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, 2(1), 14-

24.

- Sari, K. P., Fadraersada, J., & Prasetya F. (2019). Karakteristik Gel Sariawan Ekstrak Daun Sirih Hitam sebagai Antimikroba dengan Variasi Konsentrasi Carbopol. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 11(1), 61-69.
- Syafa'atulloh, M. Y., Setiawati, Y., & Retnowati, W. (2022). In Vitro Study of Antibacterial Activity of Bidara Leaf Extract (*Ziziphus mauritiana* L.) against *Staphylococcus aureus* and MRSA. *International Journal of Research Publications*, 113(1), 279-285.
- Yuniarsih, N., Muchtaridi., & Wathoni, N. (2018). Artikel Tinjauan: Hidrogel Untuk *Recurrent Aphthous Stomatitis*. *Farmaka*, 16(2), 10-21.
- Wowor, Y. P., Munayang H., & Supit A. (2019). Hubungan Stres dengan Stomatitis Aftosa Rekuren pada Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Universitas Sam Ratulangi. *Jurnal e-Gigi (eG)*, 7(2), 71-75.