

**FORMULASI *PATCH* MUKOADHESIF EKSTRAK ETANOL RIMPANG
TEMU KUNCI (*Boesenbergia pandurata*) DENGAN KOMBINASI
POLIMER CMC NA DAN PVP SERTA UJI AKTIVITAS
ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus***

SKRIPSI



Oleh :

**VIANITTA HENDRAWATI SUTANDYO
4161039**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2020**

**FORMULASI *PATCH* MUKOADHESIF EKSTRAK ETANOL RIMPANG
TEMU KUNCI (*Boesenbergia pandurata*) DENGAN KOMBINASI
POLIMER CMC NA DAN PVP SERTA UJI AKTIVITAS
ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus***

(Formulation of a Mucoadhesive Patch Temu Kunci Rhizome Ethanol Extract
with a Combination of CMC Na and PVP Polymer and Antibacterial Activity Test
Against *Staphylococcus aureus*)

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana
Farmasi (S.Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu
Kesehatan Nasional di Surakarta**

Oleh:

**VIANITTA HENDRAWATI SUTANDYO
4161039**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

FORMULASI *PATCH* MUKOADHESIF EKSTRAK ETANOL RIMPANG TEMU KUNCI (*Boesenbergia pandurata*) DENGAN KOMBINASI POLIMER CMC NA DAN PVP SERTA UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus*

Oleh :

VIANITTA HENDRAWATI SUTANDYO
4161039

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Pada tanggal : 21 September 2020

Pembimbing Utama

Mengetahui,

Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc

Ketua Program Studi,

Pembimbing Pendamping

apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc

Dr. Didik Wahyudi, S.Si., M.Si

Tim Penguji

Ketua : apt. Dwi Saryanti, S.Farm., M.Sc

Anggota:

1. Ardy Prian Nirwana, S.Pd.Bio.,M.Si
2. apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc
3. Dr. Didik Wahyudi, S.Si., M.Si

1.

2.

3.

*Dan segala sesuatu yang kamu lakukan
dengan perkataan atau perbuatan,
lakukanlah semuanya itu dalam nama Tuhan Yesus,
sambil mengucap syukur oleh Dia kepada Allah, Bapa kita.
(Kolose 3:17)*

*Ia membuat segala sesuatu indah pada waktunya,
Bahkan ia memberikan kekekalan dalam hati mereka.
Tetapi manusia tidak dapat menyelami pekerjaan yang dilakukan Allah
dari awal sampai akhir.
(Pengkhotbah 3:11)*

Karya ini saya persembahkan kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus
2. Papah dan Mamah Tercinta
3. Almamater Tercinta

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 15 September 2020



Vianitta Hendrawati Sutandyo

PRAKATA

Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik hanya karena kebaikan dan anugerah Tuhan Yesus Kristus yang senantiasa memberikan hikmat, tuntunan dan berkat kekuatan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul **FORMULASI PATCH MUKOADHESIF EKSTRAK ETANOL RIMPANG TEMU KUNCI (*Boesenbergia pandurata*) DENGAN KOMBINASI POLIMER CMC NA DAN PVP SERTA UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus*** sebagai salah satu syarat menyanggah gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin mempersembahkan skripsi yang telah penulis susun ini kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus atas setiap tuntunan, berkat dan hikmat sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan baik.
2. apt. Hartono, M.Si selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
3. apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
4. apt. Dian Puspitasari, S.Farm, M.Sc selaku pembimbing utama dalam penyusunan skripsi yang selalu sabar, memberikan saran, masukan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Dr. Didik Wahyudi, S.Si, M.Si selaku pembimbing kedua dalam penyusunan skripsi yang selalu sabar, menerima segala keluh kesah dan membagikan ilmu yang bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.
6. apt. Dwi Saryanti, S.Farm., M.Sc selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.
7. Ardy Prian Nirwana, S.Pd.Bio., M.Si selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.
8. Dosen-dosen prodi S1 Farmasi STIKES Nasional yang telah memberikan ilmu dan pengalaman yang bermanfaat.
9. Papah dan mamah atas cinta, kasih sayang dan senantiasa mendoakan serta memberikan dukungan moral maupun material hingga saat ini.

10. Saudara tercinta Cik Vio dan Ko Doni yang senantiasa mendoakan dan memberikan semangat tiada henti.
11. Keponakan tersayang Thicia dan Marcel yang senantiasa memberikan hiburan dan semangat.
12. Bapak Wibowo, Bapak Dani, Bapak Verry selaku laboran skripsi telah membantu dalam mempersiapkan segala alat dan bahan untuk penelitian.
13. Liza dan Cik Yovita yang selalu memberikan motivasi, kekuatan dan semangat tiada henti.
14. Sinta Wulandari selaku partner skripsi yang tiada lelah mendoakan, memberikan motivasi, semangat dan menjadi tempat berbagi cerita selama masa perkuliahan hingga penyelesaian skripsi.
15. Sinta, Nurma, Isna, Indri, Nenti yang memberikan semangat, berbagi suka dan duka, mendoakan dan memberikan dukungan.
16. Seluruh tim skripsi mikrobiologi khususnya Indri, Yovina, Saras, Criste, Islely, Dino, Thomas dan Afif yang membantu dalam penelitian dan memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi.
17. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2016 angkatan pertama yang telah menjadi keluarga dan memberikan banyak pengalaman dan pelajaran untuk menjadi pribadi yang lebih baik.
18. Seluruh Mahasiswa angkatan 2016 STIKES Nasional, adik tingkat seperjuangan dan almamater tercinta.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. <i>Patch</i> Mukoadhesif	5
B. Temu Kunci (<i>Boesenbergia pandurata</i> (Roxb.).....	6
1. Deskripsi Tanaman	6
2. Klasifikasi dan Tata Nama.....	7

3. Kandungan Kimia dan Khasiat	8
C. Ekstraksi	9
D. Tinjauan Bahan Penelitian	11
1. Etanol	11
2. Karboksimetilselulosa Natrium (CMC Na).....	12
3. Polivinil pirolidon (PVP).....	13
4. Gliserin	15
5. Tween 80	16
E. Abses.....	17
F. <i>Staphylococcus aureus</i>	18
1. Klasifikasi <i>Staphylococcus aureus</i>	19
2. Morfologi	19
3. Diagnosis Laboratorium	20
G. Mukoadhesif	22
H. Landasan Teori	24
I. Hipotesis	28
J. Kerangka Konsep Penelitian.....	29
BAB III. METODE PENELITIAN	30
A. Desain Penelitian	30
1. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
B. Alat dan Bahan.....	30
C. Variabel Penelitian.....	31
1. Variabel bebas	31

2. Variabel terikat	31
3. Variabel kontrol	31
D. Definisi Operasional Variabel	31
E. Jalannya Penelitian	32
1. Determinasi Tanaman	32
2. Persiapan Bahan.....	32
3. Pembuatan Serbuk	33
4. Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Temu Kunci	33
5. Skrining Fitokimia	33
6. Formulasi <i>Patch</i> Mukoadhesif.....	34
7. Penentuan Formula Terbaik.....	35
8. Evaluasi <i>Patch</i> Mukoadhesif	35
9. Uji Mikrobiologi <i>Patch</i>	36
F. Analisis Data.....	40
G. Alur Penelitian	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
A. Determinasi Tanaman	43
B. Pembuatan Serbuk	44
C. Pembuatan Ekstrak	45
D. Skrining Fitokimia	46
E. Pembuatan <i>Patch</i> Mukoadhesif	47
F. Uji Sifat Fisik <i>Patch</i> Mukoadhesif	49
1. Uji Organoleptis.....	49

2. Uji Keseragaman Bobot.....	50
3. <i>Folding Endurance</i>	51
4. Uji pH	51
G. Penentuan Formula Terbaik.....	52
H. Karakterisasi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	55
1. Inokulasi ke Media BAP.....	55
2. Pewarnaan Gram.....	56
3. Uji Katalase	57
4. Uji Pigmentasi dan media MSA	58
a. Uji Pigmentasi.....	58
b. <i>Mannitol Salt Agar (MSA)</i>	58
5. Uji Koagulase	59
I. Aktivitas Antibakteri terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	64
A. Kesimpulan	64
B. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Rimpang temu kunci	7
Gambar 2. Struktur molekul Etanol	12
Gambar 3. Struktur molekul Karboksimetilselulosa Natrium (CMC Na)	13
Gambar 4. Struktur molekul Polivinil pirolidon (PVP)	14
Gambar 5. Struktur molekul Gliserin.....	16
Gambar 6. Struktur molekul Tween 80.....	17
Gambar 7. <i>Staphylococcus aureus</i> makroskopis dan mikroskopis	19
Gambar 8. Kerangka Konsep Penelitian	29
Gambar 9. Alur Penelitian	42
Gambar 10. Inokulasi ke Media BAP	56
Gambar 11. Pewarnaan Gram	57
Gambar 12. Uji Katalase	57
Gambar 13. Uji Pigmentasi dan Media MSA	58
Gambar 14. Uji Koagulase.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formulasi <i>patch</i> mukoadhesif	34
Tabel 2. Hasil skrining kualitatif ekstrak temu kunci	47
Tabel 3. Hasil uji organoleptis <i>patch</i> mukoadhesif.....	49
Tabel 4. Hasil uji keseragaman bobot <i>patch</i> mukoadhesif	50
Tabel 5. Hasil uji <i>folding endurance patch</i> mukoadhesif	51
Tabel 6. Hasil uji pH <i>patch</i> mukoadhesif.....	52
Tabel 7. Diameter zona hambat sediaan <i>patch</i> mukoadhesif	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil determinasi tanaman	75
Lampiran 2. Hasil analisis statistik uji sifat fisik <i>patch</i>	78
Lampiran 3. Hasil analisis statistik uji aktivitas antibakteri	81
Lampiran 4. Hasil dokumentasi preparasi sampel	82
Lampiran 5. Hasil dokumentasi pembuatan <i>patch</i> mukoadhesif	84
Lampiran 6. Hasil dokumentasi uji sifat fisik <i>patch</i> mukoadhesif.....	85
Lampiran 7. Hasil uji aktivitas antibakteri	86
Lampiran 8. Hasil perhitungan rendemen ekstrak	87
Lampiran 9. Hasil perhitungan formula	88

INTISARI

Abses rongga mulut disebabkan oleh mikroorganisme, salah satunya yaitu bakteri *Staphylococcus aureus*. Rimpang temu kunci mengandung senyawa cardamonin dan merupakan derivat flavonoid yang mempunyai sifat antimikroba. *Patch* mukoadhesif merupakan rute pemberian obat melalui membran mukosa bukal dalam rongga mulut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula terbaik *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci yang memiliki sifat fisik yang baik dan aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*.

Ekstraksi rimpang temu kunci menggunakan metode maserasi dengan etanol 96% dan dibuat 5 formula sediaan *patch* mukoadhesif. Uji sifat fisik *patch* mukoadhesif yang dilakukan meliputi keseragaman bobot, *folding endurance*, pH. Uji aktivitas antibakteri sediaan *patch* dilakukan dengan melihat besar zona hambat. Data yang diperoleh diolah dengan statistik *Analysis of Variance*.

Hasil penelitian formula terbaik *patch* mukoadhesif adalah formula 3 dengan uji sifat fisik yang paling baik. Hasil uji aktivitas antibakteri sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan daya hambat dengan penambahan ekstrak menjadi 30mg dan 45mg.

Kata kunci: *Patch mukoadhesif*, Ekstrak Rimpang Temu Kunci, CMC Na, PVP, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Oral abscesses are caused by microorganisms, one of which is the *Staphylococcus aureus* bacteria. Temu Kunci rhizome contains cardamonin compounds and is a flavonoid derivative that has antimicrobial properties. The mucoadhesive patch is a route of drug administration through the buccal mucous membrane in the oral cavity. This study aims to determine the best formula for the mucoadhesive patch of ethanol extract of temu Kunci rhizome which has good physical properties and antibacterial activity against *S. aureus*.

Temu Kunci rhizome extraction using maceration method with 96% ethanol and 5 formulas for mucoadhesive patch preparations were made. The physical properties test for mucoadhesive patches included weight uniformity, folding endurance, pH. The antibacterial activity test of patch preparations was carried out by looking at the size of the inhibition zone. The data obtained were processed by statistical Analysis of Variance.

The results of the research, the best formula for mucoadhesive patches was formula 3 with the best physical properties test. The results of the antibacterial activity test for mucoadhesive patch preparations of the ethanol extract of temu Kunci rhizome (*Boesenbergia pandurata*) against *Staphylococcus aureus* bacteria showed inhibitory power by increasing the extract to 30mg and 45mg.

Keywords: Mucoadhesive patch, Temu Kunci Rhizome Extract, CMC Na, PVP, *Staphylococcus aureus*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

Kesehatan rongga mulut sangatlah penting karena dapat menjadi tempat perantara masuknya mikroorganisme yang menyebabkan penyakit, salah satunya infeksi rongga mulut dapat menyebabkan terjadinya abses atau peradangan. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu mikroflora normal di dalam rongga mulut manusia, tetapi bisa menyebabkan terjadinya infeksi jika dipengaruhi oleh faktor predisposisi seperti perubahan kuantitas mikroorganisme menjadi tidak seimbang dan penurunan daya tahan tubuh *host* (Syahrurachman dkk., 2010). Azadeh *et al* (2011) menemukan bahwa sebanyak 2,62% gingivitis disebabkan oleh bakteri *S. aureus*. Abses periodontal merupakan kasus darurat penyakit periodontal ketiga yang paling sering terjadi mencapai 7-14% (Patel *et al.*, 2011). Hasil data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), Provinsi Jawa Tengah memiliki prevalensi masalah gigi dan mulut tertinggi pada tahun 2013 yakni sebesar 25,4% (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Patogenitas *S. aureus* yaitu dapat melakukan invasi ke dalam berbagai organ atau jaringan tubuh dengan menimbulkan inflamasi, nekrosis, dan abses. *S. aureus* merupakan salah satu penyebab terjadinya abses yang timbul karena adanya kelainan periodontal. *S. aureus* dapat dijumpai pada anatomi lokal seperti kulit, rongga mulut, dan saluran pencernaan (Warbung dkk., 2013).

Pengobatan kasus abses gusi biasa digunakan antibiotik amoksisilin (Depkes RI, 2008), eritromisin pada infeksi oleh bakteri kokus gram positif (Katzung, 2009), tetrasiklin bersifat bakteriostatik terhadap bakteri gram positif dan gram negatif tetapi tidak terhadap jamur (Katzung, 2009). Bakteri *S. aureus* dapat dihambat pertumbuhannya dengan menggunakan ekstrak etanol rimpang temu kunci 3% (Sukandar *et al.*, 2015). Senyawa bioaktif yang telah diidentifikasi dari ekstrak rimpang temu kunci, meliputi boesenbergin kardamonin, pinostorbin, pinocembrin, panduratin A, dan 4-hidroksipanduratin A (Ata *et al.*, 2015). Senyawa cardamonin dari ekstrak temu kunci merupakan derivat dari flavonoid, dan mempunyai sifat antimikroba dan antivirus (Saputri dkk., 2018).

Patch mukoadhesif lebih banyak dipilih untuk pengobatan luka mukosa mulut karena fleksibilitas, kenyamanan, waktu tinggal lama, dan melindungi atau menutup luka di mukosa, sehingga mengurangi rasa sakit dan pengobatan menjadi efektif, pasien dapat melakukan pengobatan sendiri karena mudah digunakan dan dilepaskan dari tempat pengaplikasian (Patel *et al.*, 2007). *Patch* mukoadhesif lebih disukai daripada sublingual karena mukosa bukal memiliki otot yang lembut dan tidak sering terkena air ludah seperti area sublingual, sehingga merupakan area yang lebih sesuai untuk penghantaran obat secara transmukosa melalui mulut (Nurwaini *et al.*, 2009). Terdapat beberapa metode pembuatan *patch* mukoadhesif, antara lain metode *solvent casting*, *hot melt extruction* dan *direct milling* (Shravan *et al.*, 2012).

Polimer yang akan digunakan dalam sediaan *patch* mukoadhesif berperan sangat penting karena berpengaruh dalam penghantaran obat melalui kontak

antara *patch* dengan mukosa bukal. Dalam penelitian ini polimer yang akan digunakan adalah CMC Na dan PVP. CMC Na digunakan karena polimer tersebut memiliki kekuatan mukoadhesif yang tinggi dan biasa digunakan untuk melindungi perlekatan produk dengan jaringan tubuh dari kerusakan, sedangkan digunakan PVP karena dapat meningkatkan pengembangan polimer CMC Na dan dapat meningkatkan elastisitas dan pembentukan film *patch* (Patel *et al.*, 2007). PVP dapat meningkatkan pelepasan obat karena pembentukan pori dan mencegah kristalisasi obat dalam matriks (Bharkatiya dkk., 2010).

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik untuk melakukan formulasi *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) dengan kombinasi polimer CMC Na dan PVP serta uji aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus*.

B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang ada, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Formula *patch* mukoadhesif berapakah yang memiliki sifat fisik terbaik?
2. Apakah formula terbaik *patch* mukoadhesif ekstrak temu kunci memiliki aktivitas anti bakteri terhadap *S. aureus*?

C. Tujuan penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang ada, didapatkan tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui formula *patch* mukoadhesif berapa yang memiliki sifat fisik terbaik.
2. Untuk mengetahui formula terbaik *patch* mukoadhesif ekstrak etanol temu kunci memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*.

D. Manfaat penelitian

Berdasarkan tujuan yang ada, didapatkan manfaat penelitian sebagai berikut :

1. Mendapatkan sediaan *patch* mukoadhesif menggunakan ekstrak etanol temu kunci sebagai alternatif pengobatan abses rongga mulut yang disebabkan bakteri *S. aureus*.
2. Menambah sumber data ilmiah atau rujukan bagi penelitian selanjutnya.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan mencari formula terbaik dalam sediaan *patch* mukoadhesif dengan melihat hasil uji sifat fisik *patch* kemudian dilakukan uji aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*.

1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Mei sampai Agustus 2020 di Laboratorium Bahan Alam, Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Mikrobiologi STIKES Nasional Surakarta.

B. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian yaitu Pisau, Telenan, Loyang, Blender (philips), Oven (Mommert), Toples, Batang Pengaduk, Gelas ukur (pyrex), Cawan porselin, *vacuum rotary evaporator* (IKA HB 10 basic), Waterbath, Bekker glass (pyrex), *Magnetic stirrer*, Cawan petri, Pipet volume 1 mL (iwaki), Inkubator, Timbangan Analitik (Acis BC 500), Jangka Sorong, Kertas pH universal, Ohse, Objek glass, Mikroskop, Pipet tetes.

Bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu Rimpang Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) yang basah, Etanol 96%, Aquadest, PVP, CMC Na, Gliserin, Tween 80, Bakteri *Staphylococcus aureus* yang diperoleh berupa

biakan dari kampus STIKES Nasional, Cakram antibiotik ciprofloxacin 5 μ g, NaCl 0,9 %, Karbol gentian violet, Lugol, Alkohol 95%, larutan *fuschine*, Plasma citrat.

C. Variabel penelitian

1. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah proporsi polimer CMC Na dan PVP dalam sediaan *patch* mukoadhesif.
2. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah hasil uji sifat fisik *patch* mukoadhesif yang meliputi organoleptis, keseragaman bobot, uji pH, *folding endurance* dan kemampuan antibakteri terhadap *S. aureus*.
3. Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah proses pembuatan *patch*, media pertumbuhan bakteri, lama dan suhu inkubasi bakteri *S.aureus*.

D. Definisi Operasional Variabel

Definisi operasional yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Ekstrak merupakan sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstrak *Boesenbergia pandurata* diperoleh dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% lalu dipekatkan hingga diperoleh ekstrak kental.
2. *Patch* mukoadhesif merupakan bentuk sediaan obat yang berdasar pada sistem mukoadhesif yang digunakan pada lapisan mukosa mulut.

3. *Patch* mukoadhesif dapat dikatakan memiliki sifat fisik yang baik jika memiliki nilai CV keseragaman bobot <5%, *folding endurance* >300 lipatan dan pH disesuaikan dengan pH mukosa yaitu 5,6-7.
4. Aktivitas antibakteri merupakan kemampuan suatu senyawa untuk menghambat aktivitas pertumbuhan bakteri. Aktivitas antibakteri terhadap bakteri *S.aureus* diukur dengan diameter zona bening yang terbentuk di sekitar *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci.

E. Jalannya Penelitian

1. Determinasi Tanaman

Tahap pertama dalam penelitian ini adalah memastikan kebenaran rimpang temu kunci berkaitan dengan ciri-ciri morfologisnya. Rimpang temu kunci akan di determinasi terlebih dahulu di Laboratorium Biologi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

2. Persiapan bahan

Rimpang temu kunci yang digunakan yaitu rimpang yang sudah tua, dimana umbi dan akarnya saat ditekan terasa keras. Rimpang yang telah dipanen dilakukan proses penyortiran kemudian ditimbang 2 kg lalu dicuci dengan air mengalir sebanyak 3 kali replikasi kemudian rimpang dipotong dengan ketebalan 0,5cm dilanjutkan proses pengeringan dengan menggunakan oven pada suhu 50°C.

3. Pembuatan serbuk

Rimpang temu kunci yang sudah kering kemudian dijadikan serbuk dengan cara diblender. Serbuk diayak menggunakan pengayak mesh 40. Hasilnya di simpan dalam wadah kering dan tertutup.

4. Pembuatan ekstrak etanol rimpang temu kunci

Ekstrak etanol rimpang temu kunci dibuat dengan mengekstraksi 500 gram serbuk rimpang temu kunci kemudian dimasukkan dalam bejana maserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 3750 mL dengan perbandingan 1:7,5 yaitu 1 bagian simplisia dimasukkan dalam 7,5 bagian cairan penyari didiamkan selama 3 hari dengan sesekali pengadukan. Setelah 3 hari hasil maserat disaring dengan kain flanel. Residu direndam kembali dengan 1250 mL etanol didiamkan selama 2 hari kemudian hasil maserasi di pekatkan dengan *rotary evaporator* kecepatan 200 rpm dengan suhu 40⁰C. Suhu ekstraksi terbaik adalah 20⁰C-80⁰C tetapi suhu yang digunakan harus dibawah titik didih pelarut yang digunakan (Setyowati, 2007).

5. Skrining Fitokimia

a. Uji Flavonoid

Pengujian dilakukan dengan cara mengambil ekstrak etanol rimpang temu kunci secukupnya, kemudian ditambahkan dengan 0,1 gram logam Mg dan 5 tetes HCl pekat. Jika masing-masing larutan terbentuk warna kuning jingga sampai merah, maka positif mengandung flavonoid (Mustikasari dkk., 2010).

b. Uji Tanin

Pengujian dilakukan dengan cara mengambil ekstrak etanol rimpang temu kunci secukupnya, kemudian ditambahkan beberapa tetes FeCl_3 1%. Jika masing-masing larutan terbentuk warna coklat kehijauan atau biru kehitaman maka positif mengandung tanin (Marlinda dkk., 2012)

6. Formulasi *patch* mukoadhesif

a. Pembuatan *patch* mukoadhesif

Tabel 1. Formulasi Patch Mukoadhesif

No	Formula bahan (mg)	F I	F II	F III	F IV	F V	Fungsi bahan
1	Ekstrak etanol temu kunci	15	15	15	15	15	Bahan aktif
2	CMC Na	30	23	19	15	8	Polimer
3	PVP	8	15	19	23	30	Polimer
4	Gliserin	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	<i>Plasticizer</i>
5	Tween 80	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	Surfaktan
6	Aquadest	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Pelarut

PVP dan CMC Na dilarutkan dengan menggunakan akuades dalam wadah terpisah dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* hingga mengembang. Kedua polimer yang telah mengembang, dicampur dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* hingga homogen. Ditambahkan

gliserin sebagai *plasticizer*, *tween 80* sebagai peningkat penetrasi, dan ekstrak etanol temu kunci, diaduk dengan *magnetic stirrer* hingga homogen. Campuran dituang ke dalam cetakan dan dikeringkan pada suhu 50°C dalam oven selama 24 jam hingga film terbentuk. Setelah kering, film dipotong dengan ukuran 1 cm menggunakan scalpel steril (Gotalia, 2012). Dilakukan pembuatan *patch* mukoadhesif sebanyak 75 *patch*. Tiap *patch* mukoadhesif mengandung ekstrak temu kunci sebanyak 0,015 gram.

7. Penentuan formula terbaik

Pada penelitian ini dilakukan formulasi *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci kemudian dilakukan uji sifat fisik *patch* mukoadhesif berupa uji keseragaman bobot, *folding endurance* dan pH kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan uji *One way ANOVA* dari hasil uji sifat fisik dan hasil analisis uji *One Way ANOVA* maka diperoleh formula terbaik.

8. Evaluasi *Patch* Mukoadhesif

a. Organoleptis

Pengamatan dilakukan secara visual berupa bentuk, warna, tekstur, dan transparansi (Balasubramanian dkk., 2012).

b. Keseragaman Bobot

Pengujian dilakukan dengan cara menimbang secara terpisah tiga *patch* dari masing-masing formula dan dihitung berat rata-rata *patch* (Yogananda dkk., 2012). Dikatakan seragam bila nilai $CV \leq 5\%$.

c. Uji pH Permukaan *patch* mukoadhesif

Diambil *patch* dari masing-masing formula, lalu dimasukkan ke wadah yang berisi 0,5 ml aquades (pH 6) dalam suhu ruang, kemudian pH diukur dengan meletakkan kertas indikator pH universal pada permukaan *patch* mukoadhesif (Yogananda dkk., 2012).

d. Daya Tahan Lipatan/*folding endurance*

Pengujian dilakukan dengan cara melipat secara berulang satu *patch* pada tempat yang sama hingga *patch* patah atau dilipat hingga 300 kali secara manual. Jumlah lipatan yang dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa patah memberikan nilai daya tahan lipatan (Bindu, 2010).

9. Uji Mikrobiologi *patch*

a. Pembuatan Kontrol

1) Kontrol negatif.

Kontrol negatif yang digunakan adalah sediaan *patch* yang tidak mengandung ekstrak etanol rimpang temu kunci.

2) Kontrol positif.

Kontrol positif yang digunakan adalah cakram antibiotik ciprofloxacin 5 μ g.

b. Pembuatan kultur bakteri

Biakan murni bakteri *S. aureus* dari NA miring diambil sebanyak 1 ohse, kemudian diinokulasi pada media BHI (Brain Heart Infusion)

secara aseptis. Kemudian tabung ditutup dengan kapas, setelah itu diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

c. Karakterisasi

1) Pewarnaan Gram

Pewarnaan Gram bertujuan untuk mengamati morfologi sel *staphylococcus* dan mengetahui kemurnian sel bakteri. Pengecatan Gram merupakan salah satu pewarnaan yang paling sering digunakan. Preparat apus bakteri dibuat dengan cara, mencampurkan satu ohse biak bakteri dari media PAD (*Plat Agar Darah*) dengan NaCl fisiologis yang telah diteteskan pada gelas obyek, kemudian dibuat apus setipis mungkin, dikeringkan, dan difiksasi di atas lampu spiritus. Preparat apus ditetesi pewarna pertama dengan karbol gentian violet selama 2 menit, warna dibuang, ditetesi lugol selama 1 menit, kemudian preparat apus dilunturkan dengan alkohol 95% selama 1 menit. Selanjutnya alkohol dibuang, preparat dicuci dengan akuades dan diberi pewarna kedua dengan larutan *fuschine* selama 2 menit. Warna kemudian dibuang dan dibersihkan dengan akuades, dikeringkan dan diamati morfologi sel, serta warnanya di bawah mikroskop. Bakteri dikelompokkan sebagai gram positif apabila selnya terwarnai keunguan, dan gram negatif apabila selnya terwarnai merah (Dewi, 2013).

2) Inokulasi ke media BAP

Setelah inkubasi 24 jam, dibuat sediaan langsung dari media BHI, dilakukan pengecatan Gram, kemudian periksa di bawah mikroskop dengan menggunakan lensa objektif 100 kali dan ditambah minyak emersi. Interpretasi hasil : Gram (+) ungu, coccus bergerombol. Tahap selanjutnya dilakukan inokulasi dari media BHI ke media BAP dengan ose bulat secara aseptis, kemudian inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah 24 jam inkubasi diamati pertumbuhan koloni tersangka pada media BAP. Selanjutnya dibuat sediaan langsung, dilakukan kembali pengecatan Gram dan periksa dibawah mikroskop dengan menggunakan lensa objektif 100 kali dan beri minyak emersi. Interpretasi hasil : Gram (+) ungu, coccus bergerombol (Dewi, 2013).

3) Uji Katalase

Diambil 2-3 ose NaCl 0,9 % dan letakkan di atas objek glass yang bersih, diambil 2-3 ose koloni kuman dari media BAP secara aseptis dan campurkan ke atas objek glass yang telah terdapat 2-3 ose NaCl 0,9 %, ditambahkan 1 tetes H₂O₂ 3%, dan amati perubahan yang terjadi dengan menggunakan latar belakang hitam. Interpretasi hasil (+) jika terjadi gelembung gas, dan (-) tidak terjadi gelembung gas (Dewi, 2013).

4) Uji Pigmentasi dan media MSA

Koloni bakteri diinokulasikan media BAP ke media NA miring dan MSA menggunakan ohse lurus secara aseptis. Kemudian diinkubasi pada suhu 37° C selama 24 jam. Pengamatan pigmen koloni dari media NA miring dan peragian manitol dari media MSA. Bakteri *S. aureus* akan terdapat pigmen kuning emas pada koloni bakteri di media NA miring. Media MSA berubah warna menjadi kuning (meragi manitol menjadi asam). Pada media MSA *S. aureus* akan menunjukkan hasil positif (media MSA berubah menjadi kuning). Kemudian dibuat sediaan langsung dan lakukan pengecatan Gram dari NA miring. Periksa di bawah mikroskop dengan lensa objektif 100 kali dan beri minyak emersi. Interpretasi hasil : Gram (+) ungu, coccus bergerombol (Dewi, 2013).

5) Uji Koagulase

Diambil 2-3 ohse NaCl 0,9 % dan letakkan di atas objek glass yang telah disterilkan, diambil 2-3 ohse koloni kuman dari media NA miring menggunakan ohse lurus secara aseptis dan campurkan ke atas objek glass yang telah terdapat 2-3 ohse NaCl 0,9 %. Ditambahkan 1 tetes Plasma citrat, campur homogenkan, kemudian diamati perubahan yang terjadi. Interpretasi hasil : (+) terjadi aglutinasi, (-)tidak terjadi aglutinasi. Pada tes ini

Staphylococcus aureus akan menunjukkan hasil positif (Dewi, 2013).

d. Pengujian antibakteri dengan metode difusi agar

Uji efektivitas *patch* mukoadhesif ekstrak etanol temu kunci terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dilakukan menggunakan metode difusi agar. Suspensi bakteri yang sudah distandarkan dengan standar Mc Farland 0,5, di swab dengan menggunakan swab kapas yang steril pada media MHA. Kemudian *patch* diletakkan diatas permukaan media MHA. Sampel diinkubasi dalam inkubator dengan suhu 37°C selama 18-24 jam, kemudian dilakukan pengamatan dengan mengukur diameter zona hambat dengan menggunakan jangka sorong.

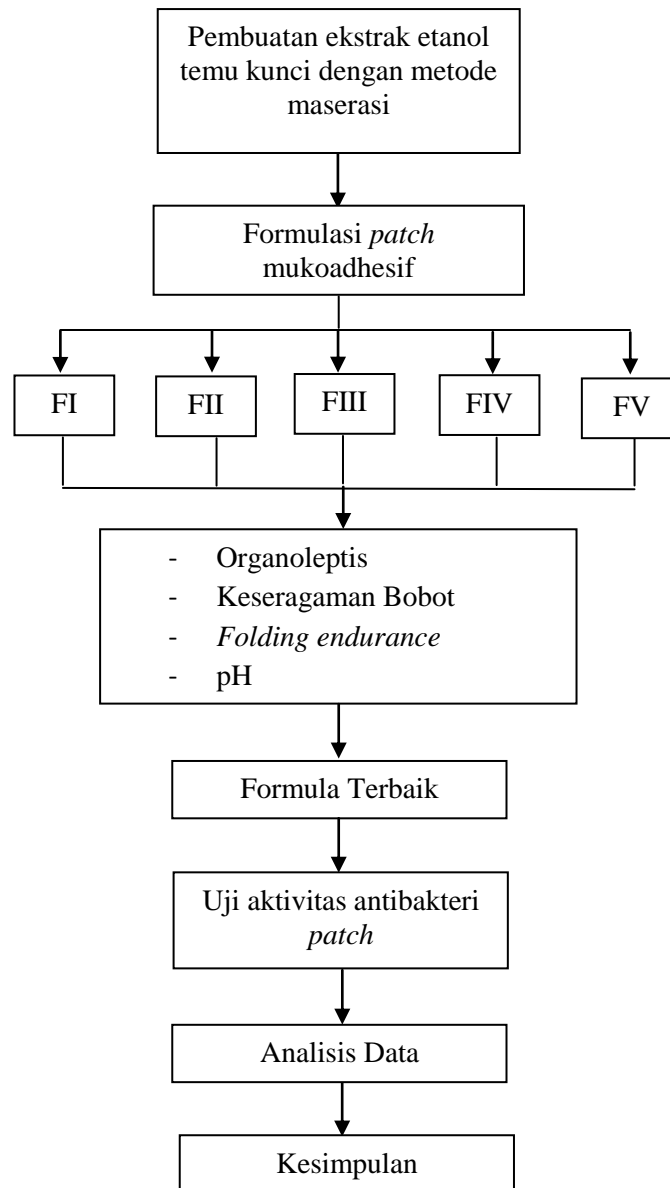
F. Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan pemilihan formula terbaik sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci didapatkan dari hasil uji sifat fisik *patch* mukoadhesif yang memiliki sifat fisik terbaik dan dilakukan analisis statistik dengan uji *One Way* ANOVA. Pengujian aktivitas antibakteri *patch* dari ekstrak etanol temu kunci terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dianalisis data secara statistik dengan uji *one way* ANOVA antara formula *patch* terbaik dengan kontrol negatif yaitu *patch* mukoadhesif yang tidak mengandung ekstrak etanol rimpang temu kunci. Analisis ini digunakan untuk

mengetahui efektivitas pemberian sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

1. Bila $p \leq \alpha$ (0,05) maka hasil bermakna/signifikan, artinya terdapat hubungan bermakna antara variabel independen dan dependen, atau hipotesis penelitian diterima. Jika hasilnya bermakna, maka dilanjutkan dengan uji post hoc LSD.
2. Bila $p > \alpha$ (0,05) maka hal ini berarti dua sampel yang diteliti tidak mendukung adanya perbedaan yang bermakna dan tidak ada pengaruh variabel independen terhadap dependen, atau hipotesis penelitian ditolak.

G. Alur Penelitian



Gambar 9. Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Formula *patch* mukoadhesif yang memiliki sifat fisik terbaik adalah formula 3 dengan perbandingan CMC Na dan PVP sebesar 19:19.
2. Formula terbaik *patch* mukoadhesif ekstrak etanol rimpang temu kunci dengan ekstrak sejumlah 15mg tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, tetapi pada penambahan ekstrak menjadi 30mg dan 45mg *patch* mukoadhesif mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus*.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai formulasi *patch* mukoadhesif ekstrak rimpang temu kunci dengan polimer selain CMC Na dan PVP.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji pada sediaan *patch* mukoadhesif yaitu uji *swelling index*, uji disolusi dan uji aseptabilitas.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai peningkatan konsentrasi ekstrak etanol rimpang temu kunci.

DAFTAR PUSTAKA

- A. Bernkop-Schnürch. (2005). Mucoadhesive Systems in Oral Drug Delivery. *Drug Discov. Today Tech.* 2.p. 83–87
- Alfitianingsih, T. (2016). Optimasi kombinasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol dalam Sediaan Buccal Film Simvastatin menggunakan Desain Faktorial, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember
- Amanto, B.S., Siswanti., Atmaja, A., 2015, Kinetika Pengeringan Temu Giring (*Curcuma heyneana Valetton & van Ziiip*) menggunakan *Cabinet Dryer* dengan Perlakuan Pendahuluan *Blanching*, *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*, 3(2), 107-114
- Amrie AGA, Ivan, Anam S, Ramadhanil, 2014, Uji Efektifitas Ekstrak Daun dan Akar *Harrisonia perforata* Merr. terhadap Pertumbuhan Bakteri *Vibrio cholerae*. *Online Jurnal of Natural Science.*;3(3):331-340.
- Andaryekti, R., Mufrod., Munisih, S., 2015, Pengaruh Basis Gel Sediaan Masker Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensi* Linn.) pada Karakteristik Fisik dan Aktivitas Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Majalah Farmaseutik*, 11(2), 294-299.
- Andriyani, D., Utami, P.I., Dhiani, B.A., 2010, Penetapan Kadar Tanin Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum*.L) Secara Spektrofotometri Ultraviolet Visibel, *J Pharmacy*, 7(2), 1-11
- Anonim, 2005, Rancangan 23 September 2005, Kebijakan Obat Nasional, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Apriliana, A., Handayani, F., Ariyanti L., 2019, Perbandingan Metode Maserasi Dan Refluks Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Selutui Puka (*Tabernaemontana macrocarpa* Jack), *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1), 33-42
- Ata, N., Yusuf N.A., Tan, B.C., Husnaini, A., Yusuf, Y.M., Majid, N.A., Khalid,N. 2015. Expression Profiles of Flavonoid-Related Gene, 4 Coumarate Coenzyme A Ligase. And Optimization of Culturing Conditions for the selected Flavonoid Production in *Boesenbergia rotunda*. *Plant Cell Tiss Organ Cult*, 125:47-55
- Atun, S., 2014, Metode Isolasi dan Identifikasi Struktur Senyawa Organik Bahan Alam, *Jurnal Konservasi Cagar Budaya Borobudur*, 8(2), 53-61

- Azadeh., Hajiha., Zohreh., Rafiee., 2011, The Impact of Internal Audit Function Quality on Audit Delays, *Middle East Journal of Scientific Research*, 10(3), 389-397
- Aziz, T., Sitorus, V.F., Rumapea, B.A. 2009, Pengaruh Pelarut Heksana dan Etanol, Waktu Ekstraksi terhadap Hasil Ekstraksi Minyak Coklat, *Jurnal Teknik Kimia*, 2(16), 48-54
- Bahaudin A.A.I., Mamora E.Y., Setiawan I.P., Permatasari Y.I, 2012, Polimer Mukoadhesif. Makalah Eksipien Dalam Sediaan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok.
- Balasubramanian., Narayana N., Senthil K., Vijaya K., Azhagesh.2012, Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of diclofenac sodium, *Indian J. Innovations Dev*, 1, 68-73
- Bhalodia., Ravi., Basu., Biswajit., Garala., Kevin., Joshi., Bhavik., Mehta., Kuldeep. 2010, Buccoadhesive drug delivery systems : a review, *Int J Pharma and Bio Sci*, 1(2), 17
- Bharkatiya M., Nema R. K., Bhatnagar M. 2010, Development and characterization of transdermal *patches* of metoprolol tartrate, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Res*, 3(2), 130-134
- Bindu T. V. L, *et al.* 2010, Preparation and evaluation of ciprofloxacin loaded chitosan-gelatin composite films for wound healing activity, *International Journal of Drug Delivery*, 175
- Brooks, G.F., Janet, S.B., Stephen A.M., Jawetz., Melnick ., Adelbergs(Edisi 23), 2007, *Mikrobiologi Kedokteran*, 163, 170, 225-31, 253. Alih Bahasa oleh Mudihardi, E., Kuntaman, Wasito, E.B., Mertaniasih, N.M., Harsono, S., dan Alimsardjono, L. Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Brown, A. E., 2005, *Benson's Microbiological Applications: Laboratory Manual in General Microbiology*, McGraw-Hill, New York
- Chaieb I. 2010, Saponins as insecticides. Tunis, *J. of Plant Prot*, 5(1), 39-50
- Ching, A.Y.L., Wah, T.S., Sukari, M.A., Lian, G.B.C., Rahmani, M., Khalid, K. 2007, Characterization of flavonoid derivatives from *Boesenbergia rotunda* (L.), *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 11(1), 154-159
- Chung, P.Y., Navaratnam, P., Chung L.Y. 2011. Sinergistic antimicrobial activity between pentacyclic triterpenoids and antibiotics against

Staphylococcus aureus strains. *Annals. of Clin.Micro.and Antimicro*, 10(25), 1-6

Davis W.W., Stout T.R. 1971, Disc plate method of microbiological antibiotic assay, *J.Microbi*, (4), 659-665

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2008). *Informatorium Obat Nasional Indonesia. Dirjen Pengawasan Obat dan Makanan*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia

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

Fadillah, H., Wijianto, B., Fahrurroji, A, 2014, Optimasi Sabun Cair Antibakteri Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale Rosc. Var. Rubrum*) Variasi Virgin Coconut Oil (VCO) dan Kalium Hidroksida (KOH) menggunakan *Simplex Lattice Design*

Febriansah, R, 2017, Pemberdayaan Kelompok Tanaman Obat Keluarga Menuju Keluarga Sehat Di Desa Sumberadi, Mlati, Sleman, *Jurnal Berdikari*, 5(2), 80-90

Food and Drug Administration, 2012, *Bad bug book: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook*, Second Edition, 25–28, US Food and Drug Administration, Silver Spring [cited 2015 April 06]. Available from : http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/CausesOfIllnessBadBugBook/ucm2_006773.htm

Gandjar, I.G., Abdul, R. 2008. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar, Yogyakarta

Geonadi, F.A., Fitria, M., Ayu, D.P., Sulistyorini, E., Asyiah. 2012, Cancer Chemoprevention Research Center, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. (n.d). Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*). Januari 25, . http://www.cerc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=166

Gotalia, F. (2012). Formulasi *Buccal film* Mukoadhesif dengan Prigelatinasi Pati Singkong Ftalat sebagai Polimer Pembentuk Film, *Skripsi*, Universitas Indonesia, Depok

- Grabovac V., Guggi D., Gicerelle A. 2005, Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers, *Adv Drug Deliv Rev Journal*, 57(11), 1713–1723
- Hayani, E. 2007, Pemisahan Komponen Rimpang Temu Kunci secara Kromatografi Kolom. *Buletin Teknik Pertanian*. 35-37
- Inayah S., Febrina L., Tobing N., Fadraersada J. 2018, Formulasi dan Evaluasi Sediaan *Patch* Bukal Mukoadhesif Celecoxib, *Mulawarman Pharmaceutical Conferences*, 177-183
- ITIS (*Integrated taxonomic information system*), 2011, *Taxonomic Hierarchy: Boesenbergia rotunda* Lam., <https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt#null>, 18 Desember 2019
- Jamilatun, M., 2019, Uji Resistensi Antibiotik *Staphylococcus aureus* Isolat Kolam Renang, *J Biomedika*, 12(1), 1-8.
- Jawetz, E., J.L. Melnick., E.A. Adelberg. 2008. *Mikrobiologi Kedokteran Edisi 23*. EGC. Jakarta
- Jaydatt, K.J., Sreenivas, 2012, Formulation and Invitro Evaluation of Indomethacin Transdermal Patches using Polymers PVP and Etyl Cellulose, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 1-7
- Jiwintarum, Y., Srigele, L., Rahmawati, A., 2015, Perbedaan Hasil Uji Koagulase Menggunakan Plasma Sitrat Manusia 3,8%, Plasma Sitrat Domba 3,8%, Dan Plasma Sitrat, *Jurnal Kesehatan Prima*, 9(2), 1559-1569
- Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A.J. (2009). *Basic & Clinical Pharmacology (11th ed.)*. New York: McGraw-Hill
- Keliat S.P.N., Darniati., Haris A., Erina., Rinidar., Fahkrurrazi. 2019, The Effect of Fingerrot Rhizome (*Boesenbergia pandurata*) Extract on The Growth of *Staphylococcus aureus* in vitro, *Jurnal Medika Veterinaria*, 13(2), 178-184
- Kemendes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta:Balitbang Kemendes RI
- Kosasi, C., Lolo, W.A., Sedewi, S., 2019, Isolasi dan Uji Aktivitas Antibakteri dari Bakteri yang Berasosiasi dengan Alga *Turbinaria ornata* (Turner) J. Agardh serta Identifikasi secara biokimia, *J Pharmacon*, 8(2), 351-359.

- Kristianti, A.N, Aminah, N.S, Tanjung, M, Kurniadi, B. 2008. Buku Ajar Fitokimia. Surabaya: Jurusan Kimia Laboratorium Kimia Organik FMIPA
- Kumar, A.A., Karthick, K., Arumugam, K. P. 2011, Properties of Biodegradable Polymers and Degradatin for Sustainable Development, *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 2(3), 164-167
- Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L, 2012. *Buku ajar patologi Robbins* (edisi 7), Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Lestari, P.M., 2019, Pengaruh Hidroksi Propil Metil Selulosa sebagai Polimer Mucoadhesiv Terhadap Sifat Fisik Patch Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum*. L), *J. Pharmascience*, 6(2), 103-110.
- Marlinda, Mira. 2012. Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill). Jurnal MIPA UNSRAT ONLINE. Manado
- Montville T.J., Matthews K.R. 2008, Food Microbiology: An introduction. 2nd ed, ASM Press, Washington D.C
- Mufrod., Suwaldi., Wahyuono, S., 2016, Patch Ekstrak Daun Sirih(Piper bettle L): Pengaruh Penambahan Release Enhancer Substances Terhadap Sifat Fisikokimia dan Aktivitas Antibakteri, *Majalah Farmaseutik*, 12(2), 431-442
- Mustikasari, K., Ariyani, D. 2010. Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Biji Kalngkala (*Litsea angulata*). *Sains dan Terapan Kimia*. 4(2), 131-136
- Munte, L., Runtuwene, M.R., Citraningtyas, G., 2015, Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Daun Prasman (*Eupatorium triplinerve* Vahl.), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(3), 41-50
- Noudeh G. D., Khazaeli P., Rahmani P. 2008, Study of Effect of Polyethylene glycol Sorbitan Esters Surfactans Group on Biological Membranes, *Int J.Pharm*, 4(1), 27-33
- Newman MG, Takei HH, Kiokkevold PR. Carranza's clinical periodontology. Ed.11. China: Saunders Elsevier. 2012: 49-50, 137-9, 443-7
- Nurmesa, A., Nurhabibah., Najihudin, A. 2019, Formulasi Dan Evaluasi Stabilitas Fisik Patch Transdermal Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) Dengan Variasi Polimer Dan Asam Oleat, *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*, 2(1), 1-8

- Nurwaini S., Wikantyasning E.D. R., Chandika F.N. M. 2009, Formulasi *Patch* Bukal Mukoadhesif Propanolol HCl, *J Appl Pharm Sci*, 10(2), 57-63
- Paşcalău, V., Popescu, V., Popescu, G., Dudescu, M., Borodi, G., Dinescu, A., Perhaita, I., Paul, M., 2011, The Alginate/ κ -Carrageenan Ratio's Influence On The Properties of The Cross-linked, *Journal of Alloys and Compounds* 536S, 5418-5423
- Patel, V. M., Prajapati, B., Patel, M.M., 2007. "Effect of Hydrophilic Polymers on Buccoadhesive Eudagrit *Patches* of Propanolol Hydrochloride Using Factorial Design". *AAP Pharm.Sci.Tech*8(2)
- Patel P. V., Sheela K. G., Patel A. 2011, Periodontal abscess: a review, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 5(2), 404-409
- Pembayun, R.M., Gardjito., Sudarmadji, S., Kuswanto, K.R., 2007, Kandungan fenol dan sifat antibakteri dari berbagai jenis ekstrak produk gambir (*Uncaria gambir Roxb.*), *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(3), 141-146.
- Purnamasari V.M., dan Zulkarnain I. 2018, Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri *Patch* Bukal Mukoadhesif Ekstrak Cengkeh (*Syzygium aromaticum L.*) dengan Kombinasi Polimer Polivinil Prolidin (PVP) dan Natrium Karboksimetil Selulosa (NA-CMC) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*, *J Appl Pharm Sci*, 10(2), 221-229
- Pratiwi, S.T., 2008, *Mikrobiologi Farmasi*, Penerbit Erlangga, Jakarta
- Rao, N.G.R., Patel, K., 2013, Formulation and evaluation of ropinirole buccal patches using different mucoadhesive polymers. *J. Pharm Sci.* 3(1): 32-39.
- Rowe, R. *Cet al*, 2006, *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, Fifth Edition, The Pharmaceutical Press, London.
- Rowe, R. C., Sheskey, Paul. J., Quinn, M. E, 2009, *Handbook Pharmaceutical Exipients*, Sixth Edition, Pharmaceutical Press and American Pharm, United States of America.
- Rukmana, R, 2008, Temu-temuan, apotik hidup di pekarangan, 17-19, Kanisius, Yogyakarta.
- Sabir A. 2006, Pemanfaatan flavonoid di bidang kedokteran gigi, *Jurnal Kedokteran Gigi*, 81-7
- Saputri O.D., Sri A., Anna R. 2018, Uji aktivitas antibakteri senyawa cardamonin dari ekstrak temu (*Boesenbergia pandurata*) terhadap bakteri

Escherichia coli ATCC 11229 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Jurnal Prodi Biologi*, 7(7), 540-546

Setyawan E.I., Dewantara I.G.N.A., Putra I.M.D.D. 2014, Optimasi Formula Matrik *Patch* Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) menggunakan Mentol dan PEG 400 sebagai *Permeation Enhancer* dan *Plasticizer*, *J Media farmasi*, 11(2), 120-132

Shravan K., Murali K., Nagaraju T., Gowthami R., Rajashekar M. 2012, Comprehensive Review on Buccal Delivery, *International Journal of Pharmacy*, 2(1), 205-217

Singh S., Govind., Mohan., Bothara., Sunil B. 2013, A review on invitro in vivo mucoadhesive strength assesment, *PhTechMed*, 222-223

Sukandar E. Y., Fidrianny I., Kamil A. 2015, *In Situ* Antibacterial Activity of *Kaempferia pandurata*(Roxb.) Rhizomes Against *Staphylococcus aureus*, *Int J Pharm Sci*, 7(2), 239-244

Sukmasih, A.D., Mufrod., Aisiyah, S., 2014, Formulasi *Patch* Bukal Mukoadhesif Isosorbid Dinitrate dengan Variasi Konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(1), 81-89

Supreetha, S., Mannur, S., Simon, S.P., Jain J., Tikare, S., Mahuli, A, 2011, Antifungal Activity of Ginger Extract on *Candida Albicans*: An In vitro study. *J Dent Sci and Res*, 2(2), 18-21

Suryani., Musnina, W.O.S., Aisyah, S.A., 2013, Optimasi Formula Matriks *Patch* Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD), *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, ISSN 2442-9791, *Pharmauho* Volume 3, No. 1, Hal. 26-32.

Syahrurachman, dkk. 2010. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. Jakarta: Binarupa Aksara Publishers

Tewtrakul S., Subhadhirasakul S., Karalai C., Ponglimanont C., Cheenpracha S. 2009, Anti inflammatory effects of compounds from *Kaempferia parviflora* and *Boesenbergia pandurata*, *J Food Chem.*, 115, 534-538

Thongson C., Mahakarnchanakul W., Wanchaitanawong P. 2005, Antimicrobial Activity of Thai Rhizomatous Spices against *Listeria monocytogenes* and *Salmonella Enteritidis* Associated with Chicken Breast Meat, *Journal of Food Protection*, 68(A), 66–192

Tiensi, A.M., Tri, R.S., Sulaiman, T.N.S. 2018, Formulasi *Patch* Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Betle* L.) dengan Variasi Kadar CMC-Na

dan Karbopol sebagai polimer Mukoadhesif, *Majalah Farmaseutik*, 14(1), 20-28

Tiwari P., Kumar B., Kaur M., Kaur G., Kaur H. 2011, Phytochemical Screening And Extraction: A Review, *J International Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 98-106

Trisia, A., Philyria, R., Toemon, A.N., 2018, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kalanduyung (*Guazuma ulmifolia* Lam.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dengan Metode Difusi Cakram (*Kirby Bauer*), *J Anterior*, 17(2), 136-143.

Tristiyanti, D., Putri, Y.D., Utami, R.N., 2018, Pembuatan Patch Bukal Mukoadhesif Atenolol Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Na-CMC Dan PVP K-30, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(2), 44-50

Tuchinda, P., *et al.* (2002). Anti-inflammatory cyclohexenyl chalcone derivatives in *Boesenbergia pandurata*. *Phytochemistry*, 59, 169-173

Vasanthakumari,R., 2007, *Textbook of Microbiology*, BI Publications, New Delhi

Warbung, Y. Y. 2013. Daya Hambat Ekstrak Spons Laut *Callispongia* sp terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. e-GIGI. 1(2)

Wong, S. 1996. Perbedaan daya antibakteri ekstrak temu kunci air dan ekstrak temu kunci etanol rimpang temukunci terhadap *Staphylococcus aureus*. Ringkasan Skripsi. Fakultas Farmasi UNIKA Widman. Di dalam : Penelitian Tanaman Obat di Berbagai Perguruan Tinggi di Indonesia X. 2000. Balitbang Kesehatan, Pusat Penelitian Farmasi,DEPKES RI. Jakarta

Yadav., Vimal K., Gupta A. B., Kumar R., Jaideep S., Kumar B. 2010, Mucoadhesive polymers : means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system, *J Chem. Pharm.* 2(5), 410-422

Yogananda R. B. 2012, An overview on mucoadhesive buccal *patches*, *International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences*, 2(2), 348-373

Yurdakul, N.E., Erginkaya, Z., Unal, E, 2013, .Antibiotic Resistance of Enterococci, Coagulase Negative Staphylococci and *Staphylococcus aureus* Isolated from Chicken Meat, *Czech J. Food Sci*, 31(1), 1419

Zirconia, A., Kurniasih, N., Amalia, V., 2015, Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Daun KembangBulan (*Tithonia Diversifolia*) Dengan Metode Pereaksi Geser, *Jurnal al kimiya*, 2(1), 9-17.