

## Review Artikel

# ***Literature Review: Formulasi Obat Kumur Pencegah Infeksi Rongga Mulut Berbasis Nanopartikel Perak Ekstrak Daun Keji Beling***

Ni Wayan Sukma Pramitha Sari<sup>1\*</sup>, Sagung Chandra Yowani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, sukmapramitha18@gmail.com

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, cyowani@yahoo.com

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**– Kesehatan rongga mulut berpengaruh terhadap kualitas hidup serta status gizi masyarakat sebab rongga mulut merupakan organ terluar pada sistem pencernaan yang berinteraksi langsung dengan lingkungan. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar RI Tahun 2018, permasalahan rongga mulut di Indonesia mencapai 57,6%. Kesehatan rongga mulut penting diperhatikan untuk menghindari timbulnya permasalahan pada kesehatan, seperti infeksi oleh bakteri patogen di mulut. Salah satu upaya menjaga kesehatan mulut adalah dengan menggunakan obat kumur. Namun, obat kumur dengan bahan aktif kimia sintesis yang dalam jangka panjang berisiko pada kesehatan. Maka dari itu, perlu dikembangkan sediaan obat kumur berbahan herbal dengan sistem penghantaran obat nanopartikel yang mudah menyebar. Daun keji beling (*Strobilanthes crispus*) adalah satu tanaman lokal yang berpotensi sebagai antibakteri di rongga mulut. Kajian pustaka ini bertujuan untuk memaparkan formulasi obat kumur herbal berbasis nanopartikel perak dengan ekstrak daun keji beling sebagai bahan aktif antibakteri. Metode yang digunakan dalam penelusuran pustaka, yaitu review naratif terhadap berbagai literatur ilmiah. Berdasarkan hasil kajian pustaka, daun keji beling berpotensi sebagai antibakteri dengan adanya kandungan senyawa bioaktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, butirolakton, asam heksanadioat, dan asam asetat. Ekstraksi maserasi daun keji beling dengan menggunakan etanol menghasilkan senyawa polifenol yang berperan dalam sintesis nanopartikel perak. Nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling digunakan sebagai bahan aktif dalam formula obat kumur. Di samping itu, gliserin, sakarin, mentol, natrium benzoat, *peppermint oil*, tween 80, asam benzoat, *citrus oil*, dan natrium bikarbonat dapat digunakan sebagai eksipien yang menunjang formula obat kumur herbal.

**Kata Kunci**– antibakteri, daun keji beling, nanopartikel perak, obat kumur

## 1. PENDAHULUAN

Kesehatan rongga mulut berdampak pada kualitas hidup serta status gizi masyarakat. Hal ini dikarenakan rongga mulut merupakan organ pertama dalam keseluruhan sistem pencernaan tubuh dan terluar yang berinteraksi langsung dengan lingkungan. Peranan penting rongga mulut dalam kehidupan sehari-hari, yaitu untuk makan dan minum serta berinteraksi dalam kehidupan sosial.

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar Republik Indonesia Tahun 2018, persentase permasalahan rongga mulut di Indonesia adalah sebesar 57,6% [1]. Beberapa permasalahan rongga mulut, yaitu sariawan, karies gigi, dan bau mulut. Permasalahan ini akan berpengaruh terhadap kehidupan sehari-hari. Maka dari itu, menjaga kesehatan rongga mulut penting untuk kesehatan saluran cerna dan tubuh secara menyeluruh.

Kesehatan rongga mulut mencakup kesehatan gigi dan mulut. Kondisi rongga mulut yang sehat, yaitu ketika tidak adanya permasalahan pada bagian-bagian rongga mulut sehingga individu dapat nyaman dalam berbicara, makan dan minum serta berinteraksi sosial tanpa adanya disfungsi atau penyakit dari bagian-bagian di rongga mulut.

Rongga mulut terbentuk dari mikrobioma yang terdiri dari berbagai mikroorganisme, seperti protozoa, archaea, jamur, dan bakteri. Dengan adanya keseimbangan homeostatik, mikrobioma ini seharusnya berkontribusi pada lingkungan mulut yang sehat. Namun, adanya perubahan keseimbangan homeostatik di rongga mulut yang dapat disebabkan oleh pengaruh gaya hidup, obat-obatan, dan suatu penyakit sehingga berdampak pada kesehatan secara keseluruhan [2-4]. Perubahan homeostatik ini menyebabkan timbulnya mikroba, seperti bakteri patogen di rongga mulut.

Salah satu upaya menjaga kesehatan rongga mulut adalah dengan menggunakan obat kumur. Terdapat dua tujuan utama dari penggunaan obat kumur, yaitu sebagai upaya preventif dan terapeutik. Tujuan preventif penggunaan obat kumur adalah mencegah terbentuknya plak yang dapat memunculkan penyakit rongga mulut. Di samping itu, tujuan terapi dari penggunaan obat kumur adalah untuk penyembuhan penyakit yang biasanya digunakan dalam jangka waktu singkat [5].

Penggunaan obat kumur menghambat bahkan membunuh bakteri patogen dalam rongga mulut. Bakteri-bakteri tersebut berkembang biak di bagian yang tidak terjangkau sikat gigi atau bagian interdental rongga mulut sehingga dapat menyebabkan infeksi rongga mulut. Bakteri patogen rongga mulut umumnya termasuk bakteri Gram positif anaerob, seperti spesies *Streptococcus mutans* dan *Staphylococcus aureus* [6]. Bakteri ini dapat menyebabkan pembentukan biofilm di permukaan gigi yang disebut dengan plak. Penumpukan plak ini dapat menimbulkan penyakit, seperti gingivitis atau penyakit periodontal yang parah [7].

Saat ini, penggunaan obat kumur yang mengandung bahan aktif kimia sintesis dalam jangka panjang dapat mengakibatkan mulut menjadi kering, mengikis mukosa mulut, mengurangi produksi saliva sehingga akan berpengaruh terhadap bau mulut serta mengakibatkan individu lebih berisiko mengalami penyakit mulut [8]. Maka dari itu, alternatif dari sediaan obat kumur yang berbahan herbal perlu dikembangkan. Beberapa tanaman yang dapat mengatasi permasalahan infeksi bakteri patogen pada rongga mulut, yaitu: tanaman bintaro [9], sirih [10], sereh [11], dan keji beling [12].

Salah satu tanaman, yaitu tanaman keji beling dengan nama latin *Strobilanthes crispus* dikenal sebagai bahan obat tradisional di Indonesia, termasuk penggunaan secara lokal di Bali. Tanaman keji beling dalam pengobatan tradisional digunakan sebagai pengobatan penyakit ginjal [13], antibakteri, antioksidan, penyembuhan luka [14], dan antitumor [15].

Tanaman keji beling mengandung beragam komponen kimia sehingga memiliki aktivitas dalam pengobatan penyakit secara tradisional. Akar keji beling memiliki kandungan kimia berupa  $\beta$ -amyrin, heneikosan, stigmasterol, dan skualena. Batang keji beling memiliki kandungan berupa lupeol; asam 9,12-oktadekadienoat (Z,Z); stigmasterol;  $\gamma$ -sitosterol; campesterol; vitamin E; dan lainnya [16]. Daun keji beling mengandung senyawa alkaloid, steroid, tanin, terpenoid, dan

saponin [13]. Daun keji beling memiliki aktivitas antibakteri sebab adanya kandungan kimia tersebut.

Penggunaan obat kumur dalam bentuk nanopartikel masih jarang digunakan. Nanopartikel menyebabkan zat aktif dapat menyebar dan meresap dengan baik pada rongga mulut. Berdasarkan hal tersebut, daun keji beling berpotensi untuk dikembangkan sebagai formula dalam obat kumur nanopartikel berbahan herbal. Potensi daun keji beling sebagai antibakteri akan ditinjau lebih lanjut dalam artikel ini. Dengan demikian, tujuan tinjauan pustaka dalam artikel ini, yaitu memaparkan formulasi obat kumur herbal berbasis nanopartikel perak dengan ekstrak daun keji beling sebagai bahan aktif antibakteri.

## 2. METODE

Desain penelitian dalam artikel ini, yaitu kajian pustaka atau *literature review*. Metode *literature review* yang digunakan adalah *narrative review*. Metode ini dilakukan dengan merangkum literatur-literatur terkait dari topik yang dibahas. Studi literatur dilakukan terhadap pustaka primer yang terdapat di berbagai *search engine*, seperti *google scholar*, *science direct*, dan *PubMed*. Pustaka primer merupakan pustaka yang memuat laporan ilmiah atau data berdasarkan hasil penelitian yang terdapat pada artikel ilmiah. Selain itu, studi literatur dilakukan menggunakan pustaka sekunder berupa *textbook*. Dalam hal ini, pustaka primer yang digunakan berasal dari artikel penelitian dengan kombinasi kata kunci, yaitu “*Strobilanthes crispus*”, “aktivitas antibakteri”, “komponen kimia”, “ekstraksi tanaman”, “nanopartikel perak”, dan “obat kumur”. Kriteria pustaka yang digunakan, yaitu pustaka nasional ataupun internasional yang memuat tentang penelitian ilmiah terkait aktivitas antibakteri daun keji beling, sintesis nanopartikel perak, dan formulasi obat kumur herbal.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### Aspek Botani Tanaman Keji Beling

Tanaman keji beling merupakan tanaman herbal asli berbagai negara dari Indonesia hingga Madagaskar. Tanaman ini tumbuh dengan liar di hutan, dekat sungai, dan tebing teduh. Selain itu, habitat tanaman ini pada ketinggian 50 m sampai 1200 m di atas permukaan laut. Tanaman ini dikenal dengan berbagai sebutan di Indonesia, diantaranya "ngokilo" atau "enyoh kelo" di Jawa, "picah beling" di Jakarta, dan "kecibling" di Bali [17]. Keji beling dengan nama latin *Strobilanthes crispus* Bl. termasuk ke dalam famili Acanthaceae. Berikut merupakan klasifikasi tanaman keji beling [18].

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledonae  
Bangsa : Solanales  
Famili : Acanthaceae  
Marga : *Strobilanthes*  
Spesies : *Strobilanthes crispus* Bl.

Sinonim : *Sericocalyx crispus* L.



Gambar 1. Tanaman Keji Beling

Keji beling (gambar 1) merupakan tanaman terna atau semak dengan tinggi sekitar 0,5 sampai 1 meter. Batang berbentuk bulat beruas serta berwarna hijau, berdaun tunggal berhadapan, pinggir daun bergerigi, helai daun berbentuk lanset melonjong dengan panjang 9 cm sampai 18 cm serta lebar 3 cm sampai 8 cm, pertulangan menyirip, perbungaan berbentuk bulir yang berupa bunga majemuk, mahkota bunga berbentuk corong, kelopak bunga berambut pendek, buah berbentuk gelendong mengandung 2 sampai 4 biji bulat kecil, dan akar tunggang [17,18].

### Kandungan Kimia Daun Keji Beling

Kandungan kimia daun keji beling ditentukan melalui skrining fitokimia. Fardiyah *et al.* [19] melaporkan bahwa daun keji beling mengandung komponen kimia berupa alkaloid, saponin, dan flavonoid. Komponen kimia ini berpotensi sebagai antibakteri dalam daun keji beling. Tabel 1 merupakan hasil tinjauan pustaka dari komponen kimia ekstrak daun keji beling dan aktivitas terhadap berbagai bakteri.

Tabel 1. Kandungan Kimia Ekstrak Daun Keji Beling dan Aktivitas Antibakteri

No.	Pustaka	Pelarut	Bakteri Uji	Kandungan Kimia
1.	[12]	Etanol	<i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Escherichia coli</i>	Alkaloid, natrium, kalsium, polifenol, kalium, asam silikat, flavonoid, dan saponin
2.	[14]	Etanol, Aseton, Kloroform	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Shigella</i> sp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , dan <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fenol dan flavonoid
3.	[20]	Etanol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dan <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Butirolakton, asam heksanadionat, dan asam benzoat.

4.	[21]	Etanol	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Alkaloid, natrium, kalsium, polifenol, kalium, asam silikat, flavonoid, dan saponin
5.	[22]	Etanol	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Flavonoid

Berdasarkan penelusuran pustaka, senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak daun keji beling berperan sebagai antibakteri. Bakteri yang umum terkait dengan penyakit rongga mulut, diantaranya adalah genus *Streptococcus* dan *Staphylococcus* yang termasuk ke dalam bakteri Gram positif. Pustaka penelitian terkait aktivitas antibakteri daun keji beling menguji jenis bakteri Gram positif dan negatif. Spesies bakteri uji yang termasuk ke dalam jenis bakteri Gram positif, yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pyogenes*. Namun, hanya *Staphylococcus aureus* yang terkait dengan infeksi rongga mulut.

Jenis bakteri Gram positif lebih sensitif terhadap aktivitas antimikroba ekstrak tanaman bila dibandingkan dengan bakteri Gram negatif. Hal ini diakibatkan karena bakteri Gram positif memiliki struktur yang berbeda dengan bakteri Gram negatif. Bakteri Gram negatif mempunyai selubung 3 lapisan yang terdiri dari lapisan membran luar, dinding sel peptidoglikan, serta membran dalam. Lapisan membran luar dengan kandungan lipopolisakarida tinggi merupakan alasan utama bakteri Gram negatif yang lebih resisten terhadap agen antibakteri dibandingkan dengan bakteri Gram positif. Di samping itu, bakteri Gram positif tidak mempunyai lapisan penghalang yang efektif serta hanya memiliki lapisan peptidoglikan luar [23,24].

Ekstrak daun keji beling mempunyai aktivitas antibakteri khususnya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yang termasuk spesies bakteri penyebab plak gigi. Aktivitas antibakteri pada daun keji beling dipengaruhi oleh kandungan senyawa kimia. Senyawa bioaktif dalam ekstrak daun keji beling dapat menghambat ataupun menghancurkan pertumbuhan bakteri melalui berbagai mekanisme. Senyawa tersebut, diantaranya flavonoid, alkaloid, dan saponin.

Flavonoid termasuk ke dalam golongan senyawa fenolik penting sebagai metabolit sekunder tanaman yang ditemukan dalam bentuk aglikon atau bentuk glikon. Flavonoid berpotensi sebagai antibakteri sebab flavonoid berperan dalam penghancuran membran, penghambatan pembentukan biofilm, penghambatan sintesis sel *envelope*, penghambatan sintesis asam nukleat, penghambatan rantai transpor elektron dan sintesis ATP hingga pada bakteri yang resisten terhadap agen antibakteri [25]. Di samping itu, aktivitas penghambatan dan mekanisme flavonoid terhadap bakteri Gram positif berhubungan dengan lipofilisitas yang melibatkan kerusakan fosfolipid bilayer pada membran sel bakteri [26].

Alkaloid termasuk senyawa heterosiklik yang memiliki nitrogen pada strukturnya. Senyawa ini berpengaruh terhadap bakteri Gram negatif, Gram positif, dan fungi. Alkaloid berpotensi sebagai antibakteri meskipun hanya efek bakteriostatik. Mekanisme utama dari peran alkaloid sebagai antibakteri, yaitu penghambatan metabolisme bakteri, perubahan permeabilitas membran sel, penghambatan sintesis dinding sel bakteri, serta penghambatan asam nukleat dan sintesis protein [27].

Senyawa saponin yang terkandung dalam daun keji beling merupakan glikosida dari triterpen dan steroid. Saponin memiliki mekanisme antibakteri dengan menyebabkan dinding sel bakteri lisis. Dinding sel bakteri yang lisis disebabkan oleh peningkatan kandungan alkali fosfat dalam sel bakteri seiring dengan peningkatan konsentrasi saponin [28]. Di samping itu, senyawa kimia pada ekstrak daun keji beling, seperti butirolakton, asam heksanadioat, dan asam asetat berpotensi sebagai antibakteri karena mampu menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel bakteri [20].

### Metode Ekstraksi Daun Keji Beling

Senyawa kimia dalam ekstrak daun keji beling yang berpotensi sebagai antibakteri diperoleh melalui proses ekstraksi. Tabel 2 merupakan kajian pustaka metode ekstraksi dari daun keji beling yang berpotensi sebagai antibakteri.

Tabel 2. Metode Ekstraksi Daun Keji Beling

No.	Pustaka	Bahan	Pelarut	Metode Ekstraksi
1.	[12]	1 kg serbuk daun keji beling	Etanol	Maserasi
2.	[14]	50 gr serbuk daun keji beling	Etanol, Aseton, Kloroform	Maserasi
3.	[20]	3 kg serbuk daun keji beling	Etanol	Maserasi
4.	[21]	1.051,85 gr serbuk daun keji beling	Etanol	Maserasi
5.	[22]	500 gr daun keji beling segar yang dihaluskan	Etanol	Maserasi

Ekstraksi merupakan tahapan pertama yang penting dalam proses formulasi obat berbahan herbal. Berdasarkan kajian pustaka, metode ekstraksi yang digunakan untuk mengekstrak daun keji beling sehingga diperoleh senyawa bioaktif sebagai antibakteri adalah maserasi. Maserasi merupakan salah satu jenis metode ekstraksi pada suhu kamar. Prosedur maserasi dilakukan dengan merendam bahan baku tanaman di dalam pelarut yang sesuai pada wadah.

Keberhasilan perolehan ekstrak tanaman yang baik dipengaruhi oleh beberapa aspek, yaitu proses pengambilan bahan, perlakuan awal, perubahan bentuk bahan, ekstraksi, dan penyimpanan ekstrak. Pengambilan bahan dilakukan untuk memperoleh bahan tanaman yang sesuai dengan spesifikasi tanaman tersebut. Pengambilan bahan tanaman diperoleh melalui pemanenan atau melalui pengepul terjamin. Prosedur ini harus diperhatikan agar sesuai dengan kualifikasi pengambilan bahan tanaman, yaitu tepat klasifikasi spesies tanaman, bahan baku tanaman bebas penyakit, tepat iklim dan tempat pemanenan, tepat waktu panen, serta terhindar dari material asing. Perubahan bentuk bahan bertujuan untuk memperluas permukaan kontak bahan dengan pelarut. Prosedur ini dilakukan setelah dilakukan pengeringan bahan baku. Namun, penelitian Rawung *et al.* [22] menggunakan bahan baku segar yang dihaluskan. Bahan baku kering maupun segar umum digunakan dalam penelitian eksperimental, tetapi proses ekstraksi bahan segar harus dilakukan segera setelah pemanenan karena bahan ini mudah membusuk. Ekstrak

disimpan pada wadah penyimpanan yang melindungi ekstrak dari pengaruh suhu, kelembaban, dan kontaminasi yang dapat mengganggu kualitas ekstrak [29].

Secara umum, prosedur ekstraksi dipengaruhi oleh pelarut dan bahan baku tanaman tersebut. Pemilihan pelarut untuk ekstraksi perlu memperhatikan beberapa hal berikut, yaitu polaritas, selektivitas, reaktivitas, viskositas, titik didih, biaya, dan keamanan. Penentuan polaritas merupakan dasar dalam memilih pelarut dengan menggunakan prinsip “*like dissolves like*”. Prinsip tersebut, yakni pelarut polar akan mengekstrak senyawa polar sedangkan pelarut non polar akan mengekstrak senyawa non polar. Berdasarkan kajian pustaka, pelarut untuk ekstraksi adalah etanol, aseton, dan kloroform yang termasuk ke dalam pelarut polar. Aseton tidak digunakan sebagai bahan pembawa pada formulasi obat kumur karena memiliki efek toksik terhadap sistem tubuh [30]. Begitu pula dengan kloroform, bila tidak sengaja tertelan akan bersifat toksik terhadap organ tubuh terutama ginjal dan hati [31]. Pelarut etanol aman digunakan untuk aplikasi oral. Selain itu, pada tabel 1, pelarut etanol mampu menghasilkan ekstrak dengan berbagai kandungan senyawa bioaktif yang larut dan berpotensi sebagai antibakteri.

### **Nanopartikel Perak Ekstrak Etanol Daun Keji Beling**

Nanopartikel berupa logam atau oksida dari logam tersebut, bersifat semikonduktor, senyawa organik, dan berbentuk polimer. Salah satu jenis nanopartikel, yaitu nanopartikel perak. Penggunaan nanopartikel perak atau *silver nanoparticles* (Nps), yaitu sebagai substansi antimikroba seperti antibakteri, anti jamur, dan antiviral [32]. Sintesis nanopartikel perak dapat dilakukan dengan berbagai metode, diantaranya metode kimia dan fisika. Namun, metode tersebut tidak ramah lingkungan dan membutuhkan banyak biaya. Maka dari itu, saat ini mulai dikembangkan metode biologi *green synthesis* yang ramah lingkungan dengan menggunakan bahan alam.

Prosedur umum dalam sintesis nanopartikel perak dengan menggunakan ekstrak tanaman. Ekstrak tanaman serta larutan prekursor untuk sintesis nanopartikel perak disiapkan terlebih dahulu, yaitu ekstrak daun keji beling dengan pelarut etanol. Ekstrak etanol daun keji beling dapat mensintesis nanopartikel akibat adanya kandungan senyawa pereduksi ion perak untuk membentuk nanopartikel. Senyawa tersebut berupa senyawa polifenol, seperti flavonoid yang dapat bertindak sebagai agen pereduksi [33]. Prekursor yang digunakan adalah 1mM AgNO<sub>3</sub> yang ditambahkan ke dalam lebih kurang 3 mL ekstrak tanaman sehingga terjadi reduksi ion Ag(I) menjadi ion Ag(0). Proses sintesis perlu dikonfirmasi melalui pengukuran spektrum UV-Vis dengan serapan maksimum Ag-Nps berkisar antara 400-450nm. Setelah sintesis, nanopartikel perak dikarakterisasi dan dimurnikan. Faktor yang mempengaruhi sintesis nanopartikel perak, yaitu konsentrasi dan suhu prekursor, waktu kontak, serta sifat dan konsentrasi ekstrak tanaman [34].

Mekanisme nanopartikel perak sebagai antibakteri, yaitu dengan menghambat sintesis protein bakteri. Ion perak yang dilepaskan dapat menempel pada dinding sel dan membran sitoplasma bakteri akibat adanya afinitas dan daya tarik elektrostatik terhadap sulfur pada protein. Interaksi ion perak dengan sulfur dapat mengakibatkan masalah dalam replikasi DNA, reproduksi

sel, atau bahkan pembunuhan bakteri [35]. Nanopartikel perak sebagai antibakteri yang disintesis dengan metode *green synthesis* merupakan alternatif yang lebih aman dan ramah lingkungan dibandingkan dengan sintesis cara fisika menggunakan iradiasi yang berbahaya untuk formulasi oral [36].

### Formula Obat Kumur Nanopartikel Perak Ekstrak Etanol Daun Keji Beling

Formula obat kumur yang dapat dikembangkan terdiri dari bahan tambahan pada obat kumur serta bahan aktif berupa nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling. Obat kumur berbahan herbal dapat mengandung komponen nanopartikel perak ekstrak daun keji beling dengan konsentrasi yang bervariasi. Hanafiah *et al.* [37] melaporkan bahwa aktivitas antibakteri nanopartikel perak ekstrak daun keji beling tergantung pada konsentrasi, yaitu semakin tinggi konsentrasi, maka semakin baik aktivitas antibakteri. Nanopartikel perak ekstrak daun keji beling memiliki sifat bakterisidal, khususnya terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dari konsentrasi tertinggi hingga terendah, yaitu 2,5 mg/mL; 1,25 mg/mL; dan 0,625 mg/mL.

Tabel 3. Formula Obat Kumur Herbal Dimodifikasi dari Mardiah dan Nuraskin [38]

Bahan	Konsentrasi			Fungsi
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	
Nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling (mg/mL)	0,625	1,25	2,5	Bahan aktif
Gliserin (b/v)	7,5%			Humektan
Mentol (b/v)	2%			Aroma
Sakarin (b/v)	0,5%			Pemanis
Natrium benzoat (b/v)	0,1%			Pengawet
Air suling	ad 100mL			Pelarut

Berdasarkan sediaan obat kumur herbal yang dikembangkan oleh Mardiah dan Nuraskin [38], komponen obat kumur terdiri dari bahan aktif, gliserin, mentol, sakarin, natrium benzoat, dan air suling. Apabila dilakukan eksperimen dan evaluasi, konsentrasi bahan aktif dapat divariasikan sedangkan konsentrasi bahan tambahan lainnya tetap. Konsentrasi eksipien obat kumur dalam bobot per volume, yaitu gliserin 7,5%, mentol 2%, sakarin 0,5%, natrium benzoat 0,1%, dan air suling (ad 100mL) seperti pada tabel 3. Gliserin berfungsi sebagai humektan, mentol berfungsi sebagai penambah rasa segar dan aromatik, sakarin berfungsi sebagai pemanis, natrium benzoat berfungsi sebagai pengawet, dan air suling berfungsi sebagai pelarut [5].

Tabel 4. Formula Obat Kumur Herbal Dimodifikasi dari Nazliniwyat and Laila [39]

Bahan	Konsentrasi			Fungsi
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	
Nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling (mg/mL)	0,625	1,25	2,5	Bahan aktif
Tween 80 (b/v)	12%			Surfaktan



<i>Citrus oil</i> (b/v)	0,2%	Aroma
Sakarin (b/v)	0,1%	Pemanis
Air suling	ad 50mL	Pelarut

Contoh formula obat kumur kedua yang dapat dikembangkan, yaitu formula obat kumur yang diadopsi dari Nazliniwaty and Laila [39] pada tabel 4. Komponen obat kumur terdiri dari bahan aktif, tween 80, *citrus oil*, sakarin, dan air suling. Eksipien tween 80 atau *polysorbate* 80 berfungsi sebagai surfaktan, *citrus oil* atau minyak esensial dari kulit jeruk berfungsi sebagai penambah aroma, sakarin berfungsi sebagai penambah rasa manis, dan air suling berfungsi sebagai pelarut [5,40].

Berdasarkan formula obat kumur yang dikembangkan oleh Sumiati dkk. [41] pada tabel 5. Eksipien yang digunakan meliputi mentol, gliserin, natrium benzoat, natrium sakarin, natrium bikarbonat, etanol, dan air suling. Mentol berfungsi sebagai penambah aroma dan penambah rasa segar. Gliserin berfungsi sebagai humektan. Humektan pada sediaan obat kumur berperan untuk menjaga kondisi obat kumur sehingga tidak menguap ataupun menjaga kelembaban obat kumur. Natrium benzoat berfungsi sebagai pengawet. Natrium sakarin berfungsi sebagai pemanis, sedangkan natrium bikarbonat berfungsi sebagai larutan penyangga pH obat kumur. Etanol dan air suling digunakan sebagai pelarut [5,42].

Tabel 5. Formula Obat Kumur Herbal Dimodifikasi dari Sumiati dkk. [41]

Bahan	Konsentrasi			Fungsi
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	
Nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling (mg/mL)	0,625	1,25	2,5	Bahan aktif
Mentol (b/v)	0,5%			Aroma
Natrium benzoat (b/v)	0,2%			Pengawet
Gliserin (b/v)	2,5%			Humektan
Natrium sakarin (b/v)	0,2%			Pemanis
Natrium bikarbonat (b/v)	1,7%			Buffer
Etanol (95% b/v)	1%			Pelarut
Air suling	ad 100mL			Pelarut

Tabel 6. Formula Obat Kumur Herbal Dimodifikasi dari Pardeny dkk. [43]

Bahan	Konsentrasi			Fungsi
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	
Nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling (mg/mL)	0,625	1,25	2,5	Bahan aktif
Mentol (b/v)	0,1%			Aroma
Natrium benzoat (b/v)	0,4%			Pengawet
Gliserin (b/v)	2,5%			Humektan

Natrium sakarin (b/v)	0,2%	Pemanis
Tween 80 (b/v)	1,7%	Surfaktan
<i>Peppermint oil</i> (b/v)	0,15%	Aroma
Air suling	ad 100mL	Pelarut

Tabel 7. Formula Obat Kumur Herbal Dimodifikasi dari Rostikawati dan Supratman [44]

Bahan	Konsentrasi			Fungsi
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	
Nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling (mg/mL)	0,625	1,25	2,5	Bahan aktif
Asam benzoat (gr)	0,025			Pengawet
Natrium sakarin (gr)	0,3			Pemanis
<i>Peppermint oil</i> (mL)	0,5			Aroma
Air suling	ad 50mL			Pelarut

Berdasarkan formula yang dikembangkan oleh Pardeny dkk. [43] pada tabel 6. Eksiipien yang digunakan meliputi mentol, natrium benzoat, natrium sakarin, gliserin, tween 80, *peppermint oil*. Di samping itu, pada tabel 7 formula yang dikembangkan oleh Rostikawati dan Supratman [44] menggunakan eksiipien yang meliputi asam benzoat, natrium sakarin, dan *peppermint oil*. Mentol dan *peppermint oil* berfungsi sebagai penambah rasa serta aroma segar pada sediaan obat kumur. Asam benzoat sama halnya dengan natrium benzoat berfungsi sebagai pengawet sediaan. Natrium sakarin berfungsi sebagai penambah rasa manis. Gliserin berfungsi sebagai humektan. Tween 80 berfungsi sebagai surfaktan serta pelarut sediaan obat kumur menggunakan air suling [5,42].

Kelima formula ini dapat dikembangkan dengan modifikasi baik pengurangan atau penambahan eksiipien lain. Namun, penambahan komponen lain seperti penggunaan natrium fluorida, arginin, kalsium fluorida, dan sebagainya sebagai anti karies dan anti plak tidak disarankan sebab fokus utama adalah fungsi bahan aktif nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling sebagai antibakteri atau pencegah infeksi rongga mulut oleh bakteri patogen.

### Karakteristik dan Parameter Obat Kumur

Obat kumur merupakan cairan dengan komposisi berair yang digunakan untuk mencegah, meringankan, dan menyembuhkan kondisi mulut serta menjaga kesehatan mulut. Efektivitas penggunaan obat kumur, termasuk obat kumur herbal bergantung pada berbagai parameter. Parameter tersebut, yaitu pH, viskositas, stabilitas, serta organoleptis dari sediaan obat kumur.

pH atau derajat keasaman merupakan aspek penting dalam sediaan obat kumur. Hal ini sebab nilai pH mempengaruhi jenis bakteri. Nilai pH optimum saliva untuk menghambat pertumbuhan dan perkembangan bakteri, yaitu pH 6,5-7,5. Apabila nilai keasaman atau pH saliva rendah, yakni pada nilai pH 4,5-5,5, maka akan menyebabkan mudahnya pertumbuhan bakteri, misalnya bakteri

*Streptococcus mutans*. Di samping itu, peningkatan pH saliva akan menyebabkan demineralisasi dari elemen gigi [45].

Viskositas termasuk parameter yang perlu diperhatikan dalam memformulasikan sediaan obat kumur. Hal ini sebab, adanya potensi erosi gigi yang bergantung pada viskositas sediaan. Nilai parameter viskositas yang baik adalah semakin mendekati nilai 0,89 cP [42].

Stabilitas sediaan farmasi obat kumur herbal dipengaruhi oleh berbagai faktor, yaitu sifat bahan aktif, interaksi bahan aktif dan eksipien, prosedur pembuatan, sistem wadah, suhu, kelembaban, serta kondisi penyimpanan. Selama proses penyimpanan, obat kumur herbal diamati secara visual untuk melihat fisik sediaan. Kriteria dalam pengamatan obat kumur herbal, yaitu berupa kejernihan atau homogenitas larutan, warna, aroma, dan rasa.

Formulasi obat kumur berbahan aktif nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling yang dikembangkan diprediksi memiliki sifat organoleptis sebagai berikut. Warna bahan aktif nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling adalah coklat hingga oranye, eksipien berupa gliserin, sakarin, mentol, natrium benzoat, natrium bikarbonat, dan air suling tidak berwarna sedangkan *peppermint oil*, tween 80, dan *citrus oil* berwarna kuning pucat transparan [42,46]. Maka dari itu, diperkirakan warna sediaan adalah berwarna coklat hingga oranye. Aroma dari sediaan didukung dengan adanya *peppermint oil*, mentol, dan *citrus oil* yang segar. Rasa sediaan yang manis didukung dengan adanya eksipien sakarin. Natrium benzoat ataupun asam benzoat yang merupakan pengawet akan menjaga stabilitas dari sediaan selama penyimpanan. pH sediaan yang sesuai dengan pH optimum saliva 6,5-7,5 untuk menghambat pertumbuhan dan perkembangan bakteri dapat ditunjang dengan adanya larutan penyangga natrium bikarbonat.

#### **4. KESIMPULAN**

Daun keji beling (*Strobilanthes crispus*) yang merupakan tanaman lokal memiliki potensi sebagai antibakteri. Potensi antibakteri diduga sebab adanya kandungan senyawa bioaktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, butirolakton, asam heksanadioat, dan asam asetat. Ekstrak daun keji beling diekstraksi dengan pelarut etanol menggunakan metode maserasi karena aman dalam aplikasi di mulut. Ekstrak etanol daun keji beling berperan dalam sintesis nanopartikel perak sebab adanya kandungan polifenol sebagai agen pereduksi. Maka dari itu, disimpulkan bahwa formula obat kumur mengandung nanopartikel perak ekstrak etanol daun keji beling yang digunakan sebagai bahan aktif sedangkan eksipien yang dapat digunakan meliputi gliserin, sakarin, mentol, natrium benzoat, *peppermint oil*, tween 80, asam benzoat, *citrus oil*, dan natrium bikarbonat. Eksipien ini berperan sebagai penunjang sediaan sehingga sesuai dengan parameter umum obat kumur yang terdiri dari pH, viskositas, stabilitas, dan organoleptis. Dengan demikian, melalui kajian pustaka ini diharapkan adanya eksperimen langsung terkait dengan pengembangan formulasi nanopartikel perak dengan metode *green synthesis* ekstrak etanol daun keji beling beserta evaluasi sediaan obat kumur.

#### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur ke hadirat Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkahNya. Terima kasih kepada Ibu Dr. Sagung Chandra Yowani, S.Si., Apt., M.Si. selaku dosen pembimbing utama, keluarga, dan teman-teman yang sudah mendukung dalam menyelesaikan artikel kajian literatur ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kementerian Kesehatan RI, *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2018.
- [2] A. Hoare, P. Marsh and P. Diaz, "Ecological Therapeutic Opportunities for Oral Diseases", *Microbiology Spectrum*, vol. 5, no. 4, 2017. doi: 10.1128/microbiolspec.bad-0006-2016.
- [3] P. Deo and R. Deshmukh, "Oral microbiome: Unveiling the fundamentals", *J Oral Maxillofac Pathol*, vol. 23, no. 1, pp. 122-128, 2019. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_304\_18.
- [4] Y. Lee *et al.*, "Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update", *Diagnostics*, vol. 11, no. 7, p. 1283, 2021. doi: 10.3390/diagnostics11071283.
- [5] D. Radzki, M. Wilhelm-Węglarz, K. Pruska, A. Kusiak and I. Ordyniec-Kwaśnica, "A Fresh Look at Mouthwashes—What Is Inside and What Is It For?", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 19, no. 7, p. 3926, 2022. doi: 10.3390/ijerph19073926.
- [6] J. Lemos *et al.*, "The Biology of *Streptococcus mutans*", *Microbiology Spectrum*, vol. 7, no. 1, 2019. doi: 10.1128/microbiolspec.gpp3-0051-2018.
- [7] H. Wang and D. Ren, "Controlling *Streptococcus mutans* and *Staphylococcus aureus* biofilms with direct current and chlorhexidine", *AMB Express*, vol. 7, no. 204, pp. 1-9, 2017. doi: 10.1186/s13568-017-0505-z.
- [8] Asridiana and E. Thioritz, "Efektivitas Penggunaan Obat Kumur Beralkohol dan Non-Alkohol Terhadap Penurunan Indeks Plak Mahasiswa D-IV Jurusan Keperawatan Gigi Poltekkes Makassar", *Media Kesehatan Gigi: Politeknik Kesehatan Makassar*, vol. 18, no. 2, 2020. doi: 10.32382/mkg.v18i2.1306.
- [9] N. Suryani, S. Adini, S. Nurmay Stiani and D. Danang Indriatmoko, "Obat Kumur Herbal Yang Mengandung Ekstrak Etil Asetat Kulit Batang Bintaro (*Cerberra Odollam Gaertn*) Sebagai Antibakteri *Streptococcus mutans* Penyebab Plak Gigi", *Farmaka*, vol. 17, no. 2, pp. 48-56, 2019. doi:10.24198/jf.v17i2.22606.g11606.
- [10] Y. Alamsyah, U. Arma and R. Hidayati, "Obat Herbal Rebusan Daun Sirih (*Piper betle* Linn) Sebagai Obat Kumur Terhadap Kesehatan Rongga Mulut di Masa Pandemi Covid-19 (Scoping Review)", *MENARA Ilmu*, vol., no. 02, pp. 109-116, 2021. Doi: 10.31869/mi.v15i2.2953.
- [11] F. Fahdi, H. Syahdabri and H. Sari, "Formulasi Obat Kumur Ekstrak Daun Sereh (*Cymbopogon citratus*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans*", *BEST Journal (Biology Education, Sains and Technology)*, vol. 5, no. 1, pp. 231-236, 2022. doi: 10.30743/best.v5i1.4970.
- [12] S. Adibi, H. Nordan, S. Ningsih, M. Kurnia and S. Rohiat, "Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri Ekstrak Daun *Strobilanthes crispus* Bl (Keji Beling) Terhadap *Staphylococcus*

- aureus* dan *Escherichia coli*", *ALOTROP Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*, vol. 1, no. 2, pp. 148-154, 2017. doi: 10.33369/atp.v1i2.3547.
- [13] M. Gul, A. Dheyab, E. Shaker, N. Muhammad and A. Pauzi, "In Vitro Evaluation of Anti-Urolithiatic Properties of *Strobilanthes crispus* Extracted Using Different Solvents", *Res. J. Chem. Environ.*, vol. 24, no. 1, pp. 117-121, 2020.
- [14] W. Ban, I. Fong, H. Khong and J. Phung, "Wound Healing, Antimicrobial and Antioxidant Properties of *Clinacanthus nutans* (Burm.f.) Lindau and *Strobilanthes crispus* (L.) Blume Extracts", *Molecules*, vol. 27, no. 5, p. 1722, 2022. doi: 10.3390/molecules27051722.
- [15] Y. Baraya, C. Wee, Z. Mustapha, K. Wong and N. Yaacob, "*Strobilanthes crispus* Elicits Anti-Tumor Immunogenicity in in Vitro and in Vivo Metastatic Breast Carcinoma", *PLOS ONE*, vol. 17, no. 8, p. e0271203, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0271203.
- [16] B. Cheong, N. Zakaria, A. Cheng and P. Teoh, "GC-MS Analysis of *Strobilanthes crispus* Plants and Callus", *Transactions on Science and Technology*, vol. 3, no. 1-2, pp. 155-161, 2016.
- [17] Depkes RI, *Materia Medika Indonesia*, Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1977.
- [18] Hutapea, J. R., dkk., *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I)*, Jilid 1. Jakarta: Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2000.
- [19] Q. Fardiyah, Suprpto, F. Kurniawan, T. Ersam, A. Slamet and Suyanta, "Preliminary Phytochemical Screening and Fluorescence Characterization of Several Medicinal Plants Extract from East Java Indonesia", *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 833, no. 1, p. 012008, 2020. doi: 10.1088/1757-899x/833/1/012008.
- [20] V. Lim, C. Yap, H. Chong, M. Shukoor and M. Priya, "Antimicrobial Evaluation and GC-MS Analysis of *Strobilanthes crispus* Ethanolic Leaf Extract", *European Journal of Medicinal Plants*, vol. 10, no. 4, pp. 1-8, Jan. 2015. doi: 10.9734/ejmp/2015/20075.
- [21] A. Suproborini, M. Laksana and S. Martiningsih, "Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun *Strobilanthes crispus* Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*", *Journal of Pharmaceutical Science and Medical Research*, vol. 5, no. 1, pp. 25-32, Feb. 2022. doi: 10.25273/pharmed.v5i1.12460.
- [22] I. Rawung, P. Wowor and C. Mambo, "Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Keji Beling (*Sericocalyx crispus* (L.) Bremek) terhadap Pertumbuhan *Streptococcus pyogenes*", *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, vol. 7, no. 2, pp. 125-129, Dec. 2019. doi: 10.35790/ebm.v7i2.24830.
- [23] Z. Breijyeh, B. Jubeh and R. Karaman, "Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It", *Molecules*, vol. 25, no. 6, p. 1340, 2020. doi: 10.3390/molecules25061340.
- [24] O. Hasnah, M. Suriyati and H. Sutopo, "Antibacterial Activity of Extracts And Compounds from the Roots of *Sesbania grandiflora* (Leguminosae)", *Res. J. Chem. Environ.*, vol. 24, no. 8, pp. 108-113, 2020.

- [25] I. Górnjak, R. Bartoszewski and J. Króliczewski, "Comprehensive Review of Antimicrobial Activities Of Plant Flavonoids", *Phytochemistry Reviews*, vol. 18, no. 1, pp. 241-272, 2018. doi: 10.1007/s11101-018-9591-z.
- [26] G. Yuan, Y. Guan, H. Yi, S. Lai, Y. Sun and S. Cao, "Antibacterial Activity and Mechanism Of Plant Flavonoids to Gram-Positive Bacteria Predicted From Their Lipophilicities", *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-90035-7.
- [27] Y. Yan, X. Li, C. Zhang, L. Lv, B. Gao and M. Li, "Research Progress on Antibacterial Activities and Mechanisms of Natural Alkaloids: A Review", *Antibiotics*, vol. 10, no. 3, p. 318, Mar. 2021. doi: 10.3390/antibiotics10030318.
- [28] M. Khan, A. Ahhmed, J. Shin, J. Baek, M. Kim and J. Kim, "Green Tea Seed Isolated Saponins Exerts Antibacterial Effects against Various Strains of Gram Positive and Gram Negative Bacteria, a Comprehensive Study In Vitro and In Vivo", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2018, pp. 1-12, Nov. 2018. doi: 10.1155/2018/3486106.
- [29] M. Patel, K. Dave and P. Patel, "A Review on Different Extraction Method of Plants: Innovation from Ancient to Modern Technology", *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, vol. 10, no. 12, Dec. 2021. doi: 10.31032/ijbps/2021/10.12.1044.
- [30] P. Breyse and C. Reh, *Toxicological Profile for Acetone*, 4th ed. [Atlanta, GA]: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2022, pp. 11-12.
- [31] D. Joshi and N. Adhikari, "An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity", *Journal of Pharmaceutical Research International*, vol. 28, no. 3, pp. 1-18, Jun. 2019. doi: 10.9734/jpri/2019/v28i330203.
- [32] D. Rahim, N. Herawati and H. Hasri, "Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Bioreduktor Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) dengan Iradiasi Microwave", *Chemica: Jurnal Ilmiah Kimia dan Pendidikan Kimia*, vol. 21, no. 1, p. 30, Jun. 2020. doi: 10.35580/chemica.v21i1.14835.
- [33] B. Arifin and S. Ibrahim, "Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid", *Jurnal Zarah*, vol. 6, no. 1, pp. 21-29, 2018. doi: 10.31629/zarah.v6i1.313.
- [34] J. Sohal, A. Saraf and K. Shukla, "Green Synthesis of Silver Nanoparticles (Ag-NPs) Using Plant Extract for Antimicrobial and Antioxidant Applications: A Review", *International Journal of Advance Research in Science and Engineering*, vol. 6, no. 10, pp. 766-777, 2017. doi: 10.333448187.
- [35] I. Yin, J. Zhang, I. Zhao, M. Mei, Q. Li and C. Chu, "The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry", *International Journal of Nanomedicine*, vol. 15, pp. 2555-2562, Sep. 2020. doi: 10.2147/ijn.s246764.
- [36] M. Yazdani et al., "The Potential Application of Green-Synthesized Metal Nanoparticles in Dentistry: A Comprehensive Review", *Bioinorganic Chemistry and Applications*, vol. 2022, pp. 1-27, Mar. 2022. doi: 10.1155/2022/2311910.

- [37] R. Hanafiah, S. Musa and S. Ghafar, "Antibacterial Activities of Green Silver Nanoparticles-*Strobilanthes crispus* (AgNP-SC) Against Clinically Important Bacteria", *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, vol. 15, no. 8, p. 40, Nov. 2019. doi: 10.123456789/11203.
- [38] A. Mardiah and C. Nuraskin, "Methanolic Extract From Cocoa Bean (*Theobroma cacao* L.) As A Potential Active Ingredient In Mouthwash", *Science Midwifery*, vol. 10, no. 3, pp. 2196-2205, Aug. 2022. doi: 10.35335/midwifery.v10i3.638.
- [39] N. Nazliniwaty and L. Laila, "Formulation and Antibacterial Activity of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng Leaves Ethanolic Extract as Herbal Mouthwash Against Halitosis Caused Bacteria", *Macedonian Journal of Medical Sciences*, vol. 7, no. 22, pp. 3900-3903, 2019. doi: 10.3889/oamjms.2019.529.
- [40] D. Lestari, E. Vidayanti and A. Jumari, "Lilin Aromaterapi dari Minyak Atsiri Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*)", *Equilibrium Journal of Chemical Engineering*, vol. 3, no. 2, p. 69, 2020. doi: 10.20961/equilibrium.v3i2.43098.
- [41] T. Sumiati, E. Masaenah and K. Mustofa, "Formulasi Obat Kumur Herbal Ekstrak Etanol Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr.) Sebagai Antibakteri *Streptococcus sanguinis* Penyebab Plak Gigi", *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, vol. 6, no. 1, pp. 15-23, 2021. doi: 10.47219/ath.v6i1.112.
- [42] R. Rowe, P. Sheskey and M. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, p. 766.
- [43] V. Pardeny, A. Afiani, A. Nurfadiya, S. Suleman and L. Ramadhani, "Formulasi Obat Kumur Ekstrak Daun Leunca (*Solanum nigrum* L.) dan Uji Aktivitasnya Terhadap *Streptococcus mutans*", *Fluida*, vol. 15, no. 1, pp. 8-13, 2022. doi: 10.35313/fluida.v15i1.3507.
- [44] T. Rostikawati and L. Supratman, "Uji antibakteri obat Kumur Ekstrak Etanol Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata* L.) Terhadap bakteri Gram Positif," *Quagga: Jurnal Pendidikan dan Biologi*, vol. 13, no. 1, p. 103, 2020. doi:10.25134/quagga.v13i1.3827.
- [45] D. Elianora, B. Busman and F. Ayusa, "Comparison of The Salivary Bacterial Colonies Number and pH Value in Early and Non-Early Childhood Caries due to Consuming Infant Formula Using the Nursing Bottle", *Padjadjaran Journal of Dentistry*, vol. 31, no. 3, p. 196, 2019. doi: 10.24198/pjd.vol31no3.23791.
- [46] O. Erdogan et al., "Green Synthesis of Silver Nanoparticles via *Cynara scolymus* Leaf Extracts: The Characterization, Anticancer Potential with Photodynamic Therapy in MCF7 cells", *PLOS ONE*, vol. 14, no. 6, p. e0216496, Jun. 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0216496.