Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.)

Journal homepage: https://jsk.farmasi.unmul.ac.id

Formulasi dan Evaluasi Serum Gigi Ekstrak Etanol Siwak (*Salvadora persica* L.)

Formulation and Evaluation of Dental Serum from Siwak Ethanolic Extract (*Salvadora persica* L.)

Maryam Jamila Arief [1,*], Fariani[2], Muhammad Irsal[2], A. Mumtihannah Mursyid[2]

[1]Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia
[2]Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia
*Email Korespondensi: maryamjamilaa@farmasi.unmul.ac.id

Abstrak

Masalah kesehatan gigi merupakan masalah yang umum terjadi di masyarakat. Secara tradisional siwak digunakan untuk mencegah gigi berdarah dan memilliki efek antibakteri. Pada penelitian ini dilakukan pembuatan serum gigi dari ekstrak etanol siwak dan dilakukan evaluasi sediaan serta pengujian efek antibakteri. Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode eksperimental dan dibuat tiga formulasi dengan konsentrasi ekstrak etanol siwak yang berbeda yaitu formulasi 1 (21%), formulasi 2 (42%), dan formulasi 3 (63%%). Hasil evaluasi sediaan menunjukkan, ketiga formulasi tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol berdasarkan uji organoleptik, viskositas, pH, dispersi dan uji stabilitas. Uji efek antimikroba menunjukkan bahwa ketiga formulasi dapat menghambat *streptococcus mutans.* Setelah dilakukan penelitian, maka kesimpulan yang dapat diambil adalah ketiga formulasi serum gigi ekstrak ethanol siwak stabil secara farmaseutika dan formulasi 3 menunjukkan efek antibakteri terbaik.

Kata Kunci: Serum gigi, Siwak, *Streptococcus mutans*

Abstract

Dental health is a common problem in society. Traditionally, siwak is used to prevent bleeding gums and has antimicrobial effects. In this study, a tooth serum was made from ethanol extract of siwak and its preparations were evaluated and its antibacterial effect was tested. The method used in this research was experimental and three formulations were made with different concentrations of ethanol extract of siwak, formulation 1 (21%), formulation 2 (42%), and formulation 3 (63%). The results of the preparation evaluation showed that the three formulations were not significantly different compared to the control based on organoleptic test, viscosity, pH, dispersion, and stability

test. The antimicrobial effect test showed that the three formulations were able to inhibit streptococcus mutans. After the research, the conclusion that can be taken is that the three formulations of the tooth serum ethanol extract of siwak are pharmaceutically stable and formulation 3 showed the best antibacterial effect.

Keywords: Dental Serum, Siwak, *Streptococcus mutans*

Received: 21 January 2023 **Accepted**: 26 April 2023

DOI: https://doi.org/10.25026/jsk.v5i2.1724

Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

How to Cite:

Arief, M.J., Fariani, F., Irsal, M., Mursyid, A.M., 2023. Formulasi dan Evaluasi Serum Gigi Ekstrak Etanol Siwak (*Salvadora persica* L.). *J. Sains Kes.*, **5**(2). 198-204. **DOI**: https://doi.org/10.25026/jsk.v5i2.1724

1 Pendahuluan

Masalah kesehatan gigi dan mulut merupakan masalah yang umum terjadi di masyarakat, khususnya di Indonesia. Data Riskesdas menunjukkan bahwa jumlah orang yang mengalami masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia telah meningkat dari 25,9% pada tahun 2013 menjadi 57,6% pada tahun 2018. Sulawesi Selatan merupakan salah satu provinsi di Indonesia dengan jumlah kasus masalah kesehatan gigi dan mulut yang paling banyak. [1], [2]. Masalah kesehatan gigi dan mulut sering dihubungkan dengan rendahnya tingkat kebersihan gigi dan mulut serta pertumbuhan flora normal secara berlebihan. Bakteri gram positif dari kelompok *coccus* seperti *Streptococcus mutans (S.mutans)*, *S. sanguis*, *S. mitis* dan *S. salivarius* menjadi penyebab utama terbentuknya plak pada gigi. Plak gigi terdiri dari kumpulan mikroorganisme yang berkembang biak dan membentuk lapisan pada permukaan gigi yang merupakan penyebab utama terjadinya karies dan penyakit periodontal [3].

Penggunaan siwak (*Salvadora persica*) atau disebut juga dengan miswak secara tradisional dikenal dapat membantu merawat kesehatan gigi dan mulut. Siwak diketahui dapat membantu mencegah pembentukan plak gigi, mengurangi risiko karies gigi dan juga memiliki sifat antibakteri yang dapat membantu dalam mengurangi jumlah bakteri yang berbahaya pada mulut. Dilaporkan bahwa siwak dapat mencegah pembentukan plak pada gigi dan memiliki aktivitas antibakteri yang efektif terhadap bakteri seperti *Streptococcus mutans, Staphylococcus aureus, Lactobacillus acidophilus* dan *Haemophilus influenzae*. Penggunaan siwak secara langsung dapat membuat gigi berdarah sehingga siwak dibuat sebagai sediaan farmasi yang lebih praktis dan efektif untuk digunakan. Siwak juga telah dibuat dalam sediaan pasta gigi dan obat kumur untuk mengurangi plak [4] [5]. Siwak mengandung berbagai macam senyawa fitokimia yang memiliki manfaat terhadap mulut dan gigi, seperti alkaloid, Sulfur, N-benzyl-2-phenylacetamida dan butanediamida sebagai antimikroba, klorida dan fluorida untuk remineralisasi email gigi, tanin untuk mengurangi plak gigi dan gingivitis, serta vitamin C untuk memperbaiki dan menyembuhkan jaringan yang rusak [6]. Oleh

karena itu, Pada penelitian ini, siwak digunakan dalam formulasi serum gigi dengan konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan lain, sehingga diharapkan dapat meningkat aktivitas farmakologis sediaan yang dihasilkan.

2 Metode Penelitian

2.1 Penyiapan Sampel dan Ekstraksi

Penyiapan sampel dimulai dari memilih batang siwak yang memenuhi syarat-syarat fisik yang meliputi: kulit batang segar, tidak ditumbuhi jamur dan bersih dari gigitan serangga. Batang siwak kemudian dibersihkan, dikeringkan lalui dibuat simplisia dalam bentuk serbuk. Kemudian dilakukan ekstraksi dengan metode masersasi. Untuk membuat ekstrak siwak, simplisia siwak dimasukkan dalam wadah maserasi dan ditambahkan dengan pelarut ethanol 96%. Kemudian ditambahkan dengan pengadukan selama 3 hari. Setelah itu, campuran tersebut disaring dan diperoleh residu serta filtrat. Filtrat kemudian dipekatkan dengan menggunakan rotavapor. Setelah dipekatkan dengan rotavapor, ekstrak tersebut diuapkan dengan menggunakan *waterbath* pada suhu 60°C. Proses ini dilakukan hingga diperoleh ekstrak yang kental. [4] .

2.2 Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak siwak

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode sumur (difusi agar). Difusi agar merupakan metode pengujian antibakteri dengan mengukur zona hambat yang terbentuk disekitar sumur uji (*disk blank*) [7]. Dibuat larutan uji ekstrak siwak dengan variasi konsentrasi 5%, 10% dan 15%, kemudian dicelupkan sumur uji pada masing-masing konsentrasi. Selanjutnya sumur uji diletakkan pada cawan petri yang telah berisi media agar dan bakteri uji (*Streptococcus* mutans). Setelah itu, cawan petri diinkubasi pada suhu 37^{o}C selama 24 jam [4].

Untuk menguji efek antibakteri dari ekstrak siwak, digunakan metode sumur difusi agar. Metode ini mengukur zona hambat yang dapat muncul disekitar sumur uji (*disk blank*) [7]. Variasi konsentrasi ekstrak siwak yang diuji yaitu 5%, 10% dan 15%, selanjutnya sumur uji dicelupkan pada masing-masing konsentrasi. Setelah sumur uji dicelupkan pada variasi konsentrasi ekstrak siwak, sumur uji tersebut diletakkan di atas cawan petri yang sebelumnya telah diisi media agar dan bakteri uji (*Streptococcus mutans*). Cawan petri tersebut kemudian didiamkan untuk proses inkubasi yang dilakukan selama 24 jam pada suhu 37^{o}C [4].

2.3 Pembuatan serum gigi

Sebelum serum dibuat dilakukan penentuan bobot jenis untuk menentukanmenentukan konsentrasi ekstrak yang akan digunakan dalam formulasi serum. Sediaan serum dibuat sebanyak tiga formula dengan variasi konsentrasi ekstrak etanol siwak (*Salvadora persica*). Komposisi bahan setiap formula serum dapat dilihat pada tabel 1.

2.4 Evaluasi Sediaan Serum

2.4.1 Uji stabilitas

Untuk menguji stabilitas serum, digunakan metode kondisi dipaksakan (stress condition). Sediaan serum disimpan pada suhu 5±2°C dan 35±2°C selama 10 siklus. Tiap siklus berdurasi 12 jam. Kemudian dilakukan evaluasi lain untuk menentukan pengaruh kondisi yang dipaksakan terhadap kondisi normal.

2.4.2 Uji organoleptis

Evaluasi sensori dari sediaan serum dilakukan melalui uji organoleptis, yang meliputi pemeriksaan visual warna, bau, dan konsistensi. [8].

2.4.3 Uji pH

Untuk mengukur pH dari sediaan serum, digunakan pH meter. Sediaan serum dilarutkan dalam aquadest dan dikur pH-nya dengan menggunakan pH meter yang sudah di kalibrasi [8].

2.4.4 Uji viskositas dan sifat alir

Untuk mengukur viskositas dari sediaan serum, digunakan alat viskometer Brookfield. Sediaan dimasukkan ke dalam gelas ukur, kemudian spindel yang sesuai dicelupkan hingga ke dalam sediaan dan mesin dihidupkan dengan arah bolak-balik dengan kecepatan arahnya yaitu 2,5, 10, 20, 50, dan 100 rpm. Pengukuran dilakukan pada berbagai kecepatan

untuk mengetahui konsistensi dari sediaan serum [9].

2.4.5 Uji daya sebar

Untuk mengukur dispersi dari sediaan serum, sediaan diletakkan di antara kaca bulat berdiameter 15 cm dan didiamkan selama 1 menit. Kemudian ditambahkan 50 gram beban dan ditunggu 1 menit. Setelah itu, diameter dari penyebaran dari sediaan diukur untuk menentukan seberapa merata sediaan tersebut dalam medium [8].

Tabel 1. Komposisi bahan yang digunakan dalam pembuatan serum

No	Bahan	Formula			Fungsi
		F1	F2	F3	
1	Ekstrak etanol siwak	21%	42%	63%	Zat aktif
2	Hidroksil propil Metilsesulosa (HPMC)	1%	1%	1%	Pengental
3	Propil paraben	0,18%	0,18%	0,18%	Pengawet
4	Metil paraben	0,2%	0,2%	0,2%	Pengawet
5	Titanium oksida	0,7%	1%	0,2%	Pengopak
6	Gliserin	0,2%	0,2%	0,2%	Humektan
7	Pepermint oil	3 tetes	3 tetes	3 tetes	Pengaroma
8	Aquadest	Add 30 mL	Add 30 mL	Add 30 mL	Pembawa

2.5 Uji aktivitas antibakteri formulasi serum gigi

Untuk menguji aktivitas antibakteri dari sediaan serum digunakan metode sumur difusi agar. Dalam metode ini, sumur uji dicelupkan ke dalam sediaan serum dengan variasi konsentrasi ekstrak yang berbeda. Selanjutnya, sumur uji diletakkan pada cawan petri yang telah berisi media agar dan bakteri uji (*Streptococcus mutans*). Cawan petri kemudian diinkubasi pada suhu 37^{o}C selama 24 jam untuk menentukan zona hambat yang terbentuk disekitar sumur uji dan mengukur aktivitas antibakteri sediaan serum [4].

2.6 Analisis data

Analisis data pada penelitian ini menggunakan teknik analisis statistik inferensial karena penelitian ini menguji hipotesis yang diawali dengan pengujian terlebih dahulu. Analisis inferensial yang digunakan berdasarkan desain Rancangan Acak Kelompok (RAK) yang digunakan untuk menentukan apakah ada perbedaan yang signifikan antara kelompok uji dengan kelompok kontrol atau tidak.

3 Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini digunakan bagian ranting siwak yang ditunjukkan pada gambar 1. Ekstrak kental siwak (*Salvadora persica*) yang diperoleh sebesar 20,69 gram dengan persen rendemen 2,96%. Penentuan rendemen ekstrak bertujuan untuk memperkirakan jumlah jumlah metabolit sekunder yang dapat ditarik oleh pelarut selama proses maserasi. Selanjutnya dilakukan uji aktivitas antibakteri menggunakan bakteri uji *streptococcus mutans* terhadap ekstrak etanol siwak dan hasil pengujiannya ditunjukkan pada tabel 2. Davis dan Strout [10] mengklasifikasikan aktivitas antibakteri berdasarkan zona hambat (diameter inhibisi), antibakteri dianggap lemah, jika 5-10 mm maka dikategorikan sedang, jika 10-20 mm maka dikategorikan kuat dan jika lebih besar dari 20 mm maka dikategorikan sangat kuat. Penentuan kategori ini digunakan untuk mengukur tingkat efektivitas dari suatu bahan atau sediaan terhadap pertumbuhan bakteri. Adapun zona hambat yang terbentuk pada pengujian antibakteri ekstrak siwak dengan konsentrasi rendah yaitu 5% zona hambatnya 7,21 mm, konsentrasi ekstrak 10% zona hambatnya 9,23 mm. kedua konsentrasi ekstrak ini menunjukkan efek antibakteri dengan kategori sedang. Sedangkan, ekstrak siwak pada konsentrasi 15% menunjukkan hasil yang lebih baik dengan zona hambat 12 mm yang menunjukkan aktivitas antibakteri yang kuat. Ini menunjukkan bahwa ekstrak siwak pada konsentrasi yang lebih tinggi memberikan hasil yang lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri.

Gambar 1. (a) ranting siwak, (b) simplisia siwak

Tabel 2. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol siwak terhadap *streptococcus mutans*

Konsentrasi ekstrak (%b/v)	Diameter Zona Hambat (mm)
5	7,21 ± 0,03
10	9,23 ± 0,01
15	12,0 ± 0,13

Kemudian dilakukan evaluasi terhadap sediaan serum gigi ekstrak siwak yang telah dibuat. Hasil evaluasinya ditunjukkan pada tabel 3. Pengujian kualitas sediaan yang dilakukan meliputi evaluasi organoleptis, pH, viskositas, dan daya sebar sediaan serum sebelum dan setelah kondisi yang dipaksakan (*stress condition)*. Hal ini dilakukan untuk menentukan pengaruh perubahan suhu terhadap stabilitas fisik sediaan serum. Evaluasi organoleptis dilakukan untuk mengetahui perubahan pada warna, bau, dan konsistensi sediaan selama proses penyimpanan. Hasilnya sediaan serum gigi ekstrak siwak tidak mengalami perubahan. Pengukuran pH dilakukan untuk menentukan stabilitas sediaan, adanya perubahan pH setelah kondisi yang dipaksakan menunjukkan ketidakstabilan sediaan. Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui konsistensi sediaan obat yang akan mempengaruhi cara pemakaian oral. Hasil pengujian menunjukkan bahwa viskositas sediaan meningkat setelah *stress condition* [11] , terutama pada F1 dan F2. Hal ini mungkin disebabkan oleh variasi konsentrasi titanium oksida yang digunakan sebagai bahan pengemulsi dan untuk meningkatkan tampilan sediaan. Data viskositas dianalisis dengan *Randomized Block Design* (RAK). RAK merupakan metode statistik yang digunkan untuk mengevaluasi perbedaan rata-rata antara beberapa kelompok sampel. Pengujian dilanjutkan dengan Beda Nyata Jujur (Beda Nyata Jujur). BNJ dilakukan karena koefisien keseragaman berada pada kisaran 5-10%. Hasilnya menunjukkan bahwa semua formula yang diuji memiliki hasil yang baik karena tidak ada perubahan signifikan.

Tabel 3. Evaluasi sediaan serum gigi ekstrak etanol siwak

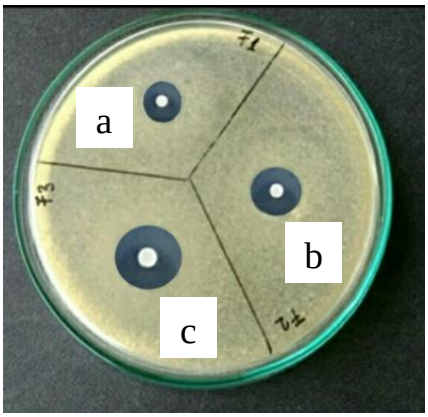
No	Parameter uji	Sebelum uji stabilitas			Setelah uji stabiliitas		
		F1	F2	F3	F1	F2	F3
1	Organoleptis				.		
	Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
	Warna	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem
	Konsistensi	Kental	Kental	Kental	Kental	Kental	Kental
2	pH	5,1	5,2	5,1	5,1	5,2	5,1
3	Viskositas (poise)	47,87	32,27	76,80	51,73	50,93	63,60
4	Daya sebar (cm)	5,2	5,1	5,6	5,2	5,3	5,4

Dilakukan uji daya sebar untuk menentukan seberapa baik sediaan serum dapat menyebar yang berkaitan dengan kenyamanan penggunaan. Semakin tinggi nilai daya sebar maka semakin mudah serum tersebut menyebar pada gigi. Nilai daya sebar

yang konsistensinya sangat nyaman digunakan ialah 5-7 cm [12] Semakin luas diameter penyebaran sediaan maka semakin mudah zat aktif untuk menyebar di permukaan gigi dan mulut sehingga diharapkan efektivitas sediaan serum gigi dapat meningkat.

Tabel 4. Aktivitas antibakteri serum gigi ekstrak siwak terhadap *streptococcus mutans*

Formula	Diameter Zona Hambat (mm)
F1	14,3 ± 0,15
F2	20,19 ± 1,19
F3	30,16 ± 0,35



Gambar 2. Aktivitas antibakteri serum gigi ekstrak siwak: (a) F1 dengan konsentrasi ekstrak 21%, (b) F2 dengan konsentrasi ekstrak 42%, (c) F3 dengan konsentrasi ekstrak 63%.

Pada pengujian sifat alir serum gigi digunakan alat Viskometer Brookfield. Tipe aliran suatu sediaan farmaseutik dapat ditentukan dari reogram dan nilai yield. Nilai yield adalah suatu ukuran yang digunakan untuk mengukur seberapa baik sediaan dapat mengalir atau menyebar. Nilai yield diperoleh dari pengukuran viskositas sediaan pada berbagai kecepatan putaran per menit (RPM) dan ditentukan dari tekanan geser (*shearing stress*) dan kecepatan geser (*rate of shear*) yang diperoleh dari pengukuran tersebut. Nilai yield harus memenuhi standar tertentu agar sediaan dapat mengalir dengan baik dan efektif [13]. Hasil yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan tipe aliran. Tipe aliran dari ketiga formulasi sediaan yang terbentuk yaitu tiksotropi pseudoplastik. Aliran tiksotropi pseudoplastik adalah salah satu jenis tipe aliran Non-Newtonian yang menunjukkan viskositas yang meningkat ketika diterapkan tekanan geser yang tinggi, tetapi menurun ketika diterapkan tekanan geser yang rendah. Aliran ini disebut sebagai pseudoplastik karena viskositasnya menurun dengan meningkatnya kecepatan geser. Aliran ini diakibatkan oleh adanya interaksi antara molekul-molekul dalam sediaan yang menghasilkan kinerja yang berbeda dibandingkan dengan sediaan Newtonian. Tipe aliran F1, F2 dan F3 tidak mengalami perubahan setelah uji stabilitas.

Hasil pengujian aktivitas sediaan serum gigi ekstrak etanol siwak terhadap bakteri *streptococcus mutans* (Tabel 4) menunjukkan bahwa formula F1 memiliki zona hambat sebesar 14,3 mm, yang dikategorikan sebagai antibakteri kuat. Sedangkan formula F2 dan F3 memiliki zona hambat sebesar 20,19 mm dan 30,16 mm yang dikategorikan sebagai memiliki aktivitas yang sangat kuat terhadap streptococcus mutans. Zona hambat adalah area bening yang ditunjukkan di sekitar kertas cakram atau media uji yang menunjukkan aktivitas antibakteri dari sampel yang diuji. Biasanya diperoleh dari pengujian antibakteri dengan cara difusi cakram atau difusi agar. Semakin luas diameter zona hambat yang dihasilkan, artinya semakin besar aktivitas antibakteri dari sampel tersebut. Zona hambat dapat digunakan sebagai indikator aktivitas antibakteri dari suatu sediaan atau obat yang diuji. Gambar 2 menunjukkan zona hambat F3 sangat besar dibandingkan F2 dan F1. Hal ini karena konsentrasi ekstraknya yang lebih tinggi.

4 Kesimpulan

Setelah melakukan penelitian, dapat disimpulkan bahwa ketiga formulasi serum gigi ekstrak etanol siwak stabil secara farmaseutika dan menunjukkan efek antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*. Formulasi 3 menunjukkan hasil yang paling baik dalam menghambat pertumbuhan bakteri, dengan daya hambat sebesar 30,26 mm yang menunjukkan bahwa sediaan dapat menghambat pertumbuhan bakteri tersebut dengan sangat kuat.

5 Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis sampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia yang telah mendukung serta memberikan fasilitas sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

6 Pernyataan

6.1 Kontribusi Penulis

Pembagian tugas sudah dilakukan sesuai porsinya antara penulis pertama dan penulis lainnya, pada tahap penelitian hingga penyusunan naskah artikel ilmiah.

6.2 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

7 Daftar Pustaka

[1] Kemenkes RI, *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta, 2013.

[2] Kemenkes RI, *Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*. Jakarta, 2018.

[3] N. aisyiyah listyasari and O. Santoso, "Inhibition of dental plaque formation by toothpaste containing propolis Listyasari and Santoso: Inhibition of dental plaque formation by toothpaste containing propolis introduction," *Dent. J.*, vol. 45, no. 4, pp. 208–211, 2012.

[4] S. Amal, Riza Amalia, Nurul Marfu'ah, "Aktivitas Antibakteri Kayu Siwak (Salvadora persica) Fraksi Eter Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus Secara In Vitro," *Pharm. J. Islam. Pharm.*, vol. 2, no. 1, p. 16, 2018.

[5] M. Khatak, S. Khatak, A. Siddqui, N. Vasudeva, A. Aggarwal, and P. Aggarwal, "Salvadora persica," *Pharmacogn. Rev.*, vol. 4, no. 8, pp. 209–214, 2010.

[6] M. Abhary and A.-A. Al-Hazmi, " Antibacterial activity of Miswak (Salvadora persica L.) extracts on oral hygiene ," *J. Taibah Univ. Sci.*, vol. 10, no. 4, pp. 513–520, 2016.

[7] F. Nurainy, S. Rizal, and Yudiantoro, "Terhadap Aktivitas Antibakteri Dengan Metode Difusi," *J. Teknol. Ind. dan Has. Pertan.*, vol. 13, no. 2, pp. 117–125, 2008.

[8] S. Sasidharan, P. Joseph, and Junise, "Formulation and evaluation of fairness serum using polyherbal extracts," *Int. J. Pharm.*, vol. 4, no. 3, pp. 105–112, 2014.

[9] A. Febriani, I. Maruya, and F. Sulistyaningsih, "Formulasi dan Uji Iritasi Sediaan Gel Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Kencur (Kaempferia galanga L.) dan Ekstrak Etanol Herba Pegagan (Centella asiatica (L.) Urban) Formulation and Irritation Test of Gel Combination of Galangal Rhizome (Kaempferia galang," *Ejournal.Istn.Ac.Id*, vol. 13, no. 1, pp. 45–54, 2020.

[10] W. W. Davis and T. R. Stout, "Disc plate method of microbiological antibiotic assay. I. Factors influencing variability and error.," *Appl. Microbiol.*, vol. 22, no. 4, pp. 659–665, 1971.

[11] P. J. Sinko, *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmaseutika edisi 5. Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB*. Jakarta: EGC, 2011.

[12] N. A. Sayuti, "Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (Cassia alata L.)," *J. Kefarmasian Indones.*, vol. 5, no. 2, pp. 74–82, 2015.

[13] A. Martin and J. Swarbrick, *Farmasi Fisika II*. Jakarta: UI Press, 2008.