



## Formulasi Pasta Gigi Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.)

{**Formulation of Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) Extract into a Gel Toothpaste**}

Husnul Warnida\*, Ade Juliannor, Yullia Sukawaty

Akademi Farmasi Samarinda

**Keywords:**  
bawang dayak  
(*Eleutherine bulbosa*),  
Carboxymethyl  
cellulose, dental caries,  
gel.

**Kata Kunci:**  
bawang dayak  
(*Eleutherine bulbosa*),  
gel, karboksimetil  
selulosa, karies gigi,  
pasta gigi.

**ABSTRACT:** Dental caries is a disease of tooth decay that starts from the surface and evolve in the direction of the tooth, beginning with the process of tooth demineralization. Tooth decay is usually caused by the bacterium *Streptococcus mutans*. Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) has antibacterial activity due to its compound i.e. flavonoid, fenol, triterpenoid, dan antrakuinon. This study aims to formulate the bawang dayak ethanol extract into a stable gel toothpaste. Bawang dayak ethanol extract 2,5% was formulated in 5 formulas with varying degree of sorbitol (5 - 50%) and carboxymethyl cellulose (3 - 7%). Physical stability of bawang dayak ethanol extract gel toothpastes were evaluated including organoleptic and homogeneity test, pH measurement, viscosity measurement, spreading test, and freeze-thaw cycling test. The result showed bawang dayak ethanol extract gel toothpastes have pH range of 5.50 - 5.80, spreading area 4.61 - 5.82, viscosity value 17066 - 99877 mPas. Organoleptic and homogeneity in 7 days showed two layers color of gel toothpaste. Consistency test and Freeze-thaw cycling test results showed no change in organoleptic, homogeneity, pH, and viscosity of gel toothpastes.

**ABSTRAK:** Karies gigi adalah suatu kerusakan gigi yang dimulai dari permukaan dan berkembang ke arah dalam pada gigi, diawali dengan proses demineralisasi gigi. Karies gigi biasanya disebabkan oleh bakteri *streptococcus mutans*. Bawang dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) dapat menghambat pertumbuhan bakteri karena mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, triterpenoid, dan antrakuinon. Penelitian ini bertujuan memformulasikan ekstrak etanol bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) ke dalam bentuk sediaan pasta gigi gel. Ekstrak bawang tiwai dengan konsentrasi 2,5% diformulasi menjadi pasta gigi gel dengan variasi sorbitol 5% - 50% dan CMC 3% - 7%. Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar dan freeze-thaw cycling test. Hasil pengamatan organoleptik menunjukkan adanya perubahan warna pasta gigi gel menjadi terbentuk 2 lapisan gel. Rentang pH pasta gigi gel 5,50 - 5,80, rentang uji daya sebar 4,61 - 5,82 cm, rentang viskositas 17066 - 99877 mPas. Hasil sentrifugasi dan cycling test menunjukkan tidak terjadi perubahan organoleptis, homogenitas, pH, dan viskositas pasta gigi gel.

### PENDAHULUAN

Penyakit gigi dan mulut yang paling banyak ditemukan adalah penyakit karies gigi. Karies gigi adalah suatu kerusakan gigi yang dimulai

dari permukaan dan berkembang ke arah dalam pada gigi, diawali dengan proses demineralisasi gigi [1]. Proses karies gigi dapat dicegah dengan menggunakan pasta gigi yang mengandung sodium fluoride. Fluoride mencegah karies dengan

\*Corresponding Author: Husnul Warnida (Akademi Farmasi Samarinda, Jl. Brigjend. Abdul Wahab Sjahranie No. 226, Air Hitam, Samarinda)  
email: [hwarnida@gmail.com](mailto:hwarnida@gmail.com)

Article History:

Received: 07 Oct 2016  
Published: 15 Nov 2016

Accepted: 03 Nov 2016  
Available online: 25 Dec 2016

3 cara yaitu mencegah demineralisasi, peningkatan remineralisasi dan menghambat pertumbuhan bakteri [2]. Bakteri yang menyebabkan karies gigi adalah *Streptococcus mutans* [3].

Kadar flouride sebanyak 5-10 gram dapat menyebabkan toksisitas [4], tetapi jumlah fluoride dalam pasta gigi cukup rendah sehingga tidak berbahaya jika digunakan dalam jumlah yang tepat [5]. Perlu diperhatikan penggunaan pasta gigi fluoride pada anak di bawah 5 tahun karena dapat tertelan. Menelan fluoride secara terus menerus dapat menyebabkan dental fluorosis [4]. Penggunaan fluoride jangka panjang Salah satu alternatif pengganti flouride adalah bawang dayak. Bawang dayak juga dikenal dengan nama bawang tiwai, bawang sabrang, atau bawang hutan dengan nama latin *Eleutherine bulbosa* sinonim *Eleutherine americana*, *Eleutherine palmifolia*, *Eleutherine plicata*.

Bawang dayak merupakan tanaman yang memiliki aktivitas antibakteri. Metabolit sekunder pada bawang dayak yang dapat memberikan aktivitas antibakteri di antaranya flavonoid, fenol, glikosida, triterpenoid, dan antrakuinon. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi bawang dayak dapat menghambat pertumbuhan banyak bakteri, di antaranya *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, MRSA, *Propionibacterium acnes*, *Samonella typhi*, *Staphylococcus aureus* [6].

Penelitian ini bertujuan memformulasi ekstrak etanol bawang dayak dalam bentuk pasta gigi gel menggunakan Natrium karboksimetilselulosa (CMC) sebagai gelling agent dan sorbitol sebagai humectant. Sorbitol merupakan humectant yang umum digunakan dalam pasta gigi. Sorbitol mempertahankan kadar lembab produk ketika tutup wadah terbuka. Sorbitol juga memberikan rasa manis tanpa menambah risiko kerusakan gigi. CMC digunakan sebagai bahan pengikat berupa gelling agent (senyawa pembentuk gel) yang

berfungsi untuk memberikan bentuk semisolid yang stabil.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah alat gelas (Pyrex®), jangka sorong (Krisbow), *magnetic stirrer*, mortar dan stamper, pengayak mesh 40, pH meter, *rotary evaporator* (IKA), seperangkat alat maserator, termometer, timbangan digital (OHAUS®), *vacuum rotary*, viscometer VP 1000.

Bahan yang digunakan adalah air suling, bawang dayak, etanol 70%, mentol (kualitas farmasetis), minyak permen (kualitas farmasetis), natrium CMC (kualitas farmasetis), natrium benzoat (kualitas farmasetis), sorbitol (kualitas farmasetis).

### Prosedur Kerja

#### 1. Pengolahan Sampel

Umbi bawang dayak yang diperoleh dari petani di kelurahan Air Hitam Kota Samarinda dibersihkan, dirajang, dan dikeringkan selama 1 minggu. Selanjutnya dihaluskan menjadi serbuk dan diayak dengan pengayak nomor 40.

#### 2. Ekstraksi Sampel

Sebanyak 300 gram serbuk kering umbi bawang dayak dimaserasi dengan pelarut etanol 70%. Direndam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Dipisahkan maserat dengan cara disaring. Ampas dimaserasi kembali dengan etanol 70% menggunakan prosedur yang sama sebanyak 3 kali. Seluruh maserat digabung dan dipekatkan dengan bantuan alat rotary evaporator pada suhu 50°C sampai diperoleh ekstrak kental [7]. Selanjutnya disimpan dalam desikator.

#### 3. Formulasi Pasta Gigi Gel

Fomula pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak disajikan di Tabel 1. CMC didispersikan dalam air suling. Menthol dilarutkan dalam etanol. Natrium benzoat dilarutkan dalam air suling. Ekstrak diencerkan dengan etanol dan ditambah sorbitol dan larutan mentol. Ditambahkan dispersi CMC dan larutan natrium benzoat. Diaduk sampai homogen. Ditambahkan peppermint oil.

**Evaluasi Stabilitas Gel**

1. Uji Organoleptis

Dilakukan pengamatan visual terhadap bau, warna, dan bentuk gel selama 7 hari. Gel biasanya jernih dengan konsistensi setengah padat.

2. Pemeriksaan homogenitas

Pengujian homogenitas dilakukan dengan mengoleskan zat yang akan diuji pada sekeping kaca atau bahan lain yang cocok harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak menunjukkan butiran kasar.

3. Pengukuran Daya Sebar

Sampel seberat 0,5 g diletakkan di atas kaca dan ditunggu selama 1 menit. Diameter sebar sampel diukur. Selanjutnya ditambah 150 g beban dan didiamkan selama 1 menit lalu diukur diameter yang konstan.

4. Pengukuran pH

Dilakukan pengukuran pH gel menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi pada pH 4,00 dan pH 6,86.

5. Pengukuran Viskositas

Sebanyak 100 ml gel dimasukkan ke dalam gelas piala 250 ml kemudian viskositasnya diukur dengan Viscometer menggunakan spindle dan kecepatan yang sesuai.

6. Pengujian Stabilitas dipercepat

Gel disentrifugasi selama 5 jam dengan kecepatan 3800 rpm. Tidak boleh terjadi perubahan bentuk dan pemisahan fase.

7. Pengujian Freeze-thaw cycling

Gel diletakkan pada suhu (4±2°C) selama 24 jam dilanjutkan dengan meletakkan sampel sediaan (4±2°C) selama 24 jam (1 siklus), pengujian dilakukan sebanyak 3 siklus dan diamati perubahan fisik dari sediaan pada awal dan akhir siklus yang meliputi organoleptis, viskositas dan pH [8].

**HASIL DAN DISKUSI**

**Evaluasi Sifat Fisik Gel**

1. Pengamatan Organoleptis dan Homogenitas Gel

Tabel 1. Formula Pasta Gigi Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak

Nama Bahan	Fungsi	Formula (%)				
		A	B	C	D	E
Ekstrak etanol bawang dayak	Bahan aktif	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
CMC	Gelling agent	3	4	5	6	7
Sorbitol	Humectants	50	40	20	10	5
Mentol	Pengaroma	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Natrium benzoat	Pengawet	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Peppermint oil	Pengaroma	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Etanol 95%	Pelarut	3	3	3	3	3
Air suling ad	Pelarut	100	100	100	100	100

Tabel 2. Mutu Fisik Pasta Gigi Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak

Formula	Parameter	Organoleptis dan Homogenitas Gel			
		Hari Ke-1	Hari Ke-7	Hari Ke-14	Hari Ke-21
Formula A	Warna	Merah bata	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan
	Bau	Mint	Mint	Mint	Mint
	Rasa	Pedas	Pedas	Pedas	Pedas
	Homogenitas	Homogen	Tidak homogen	Tidak homogen	Tidak homogen
Formula B	Warna	Merah bata	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan
	Bau	Mint	Mint	Mint	Mint
	Rasa	Pedas	Pedas	Pedas	Pedas
	Homogenitas	Homogen	Tidak homogen	Tidak homogen	Tidak homogen
Formula C	Warna	Merah bata	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan
	Bau	Mint	Mint	Mint	Mint
	Rasa	Pedas	Pedas	Pedas	Pedas
	Homogenitas	Homogen	Tidak homogen	Tidak homogen	Tidak homogen
Formula D	Warna	Merah bata	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan
	Bau	Mint	Mint	Mint	Mint
	Rasa	Pedas	Pedas	Pedas	Pedas
	Homogenitas	Homogen	Tidak homogen	Tidak homogen	Tidak homogen
Formula E	Warna	Merah bata	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan	Merah bata kekuningan
	Bau	Mint	Mint	Mint	Mint
	Rasa	Pedas	Pedas	Pedas	Pedas
	Homogenitas	Homogen	Tidak homogen	Tidak homogen	Tidak homogen

Keterangan:

- Formula A : konsentrasi CMC 3% dan Sorbitol 50%
- Formula B : konsentrasi CMC 4% dan Sorbitol 40%
- Formula C : konsentrasi CMC 5% dan Sorbitol 20%
- Formula D : konsentrasi CMC 6% dan Sorbitol 10%
- Formula E : konsentrasi CMC 7% dan Sorbitol 5%

Hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak dapat dilihat di Tabel 2.

Hasil pengamatan organoleptis pada hari ke-7 menunjukkan perubahan bentuk dan warna dari semua formula. Pada hari ke-1 gel formula A, B, C, D, dan E berwarna merah bata sedangkan pada hari ke-7 warna gel berubah menjadi merah bata kekuningan dan membentuk 2 lapisan warna. Perubahan warna gel menjadi 2 lapisan disebabkan oleh migrasi ekstrak bawang dayak dari lapisan atas ke lapisan bawah, sehingga warna gel di bagian atas menjadi lebih terang. Perpindahan ini terjadi karena ekstrak etanol bawang dayak tidak dalam keadaan terlarut, melainkan terdispersi

dalam gel. Bobot jenis ekstrak yang lebih besar dari air membuat ekstrak turun ke dasar gel.

Sediaan gel dikatakan homogen bila terdapat persamaan warna yang merata dan tidak adanya partikel atau bahan kasar yang dapat diraba [9]. Persyaratan homogenitas gel dimaksudkan agar bahan aktif dalam gel terdistribusi merata. Selain itu agar gel tidak mengiritasi ketika dioleskan di kulit. Pasta gigi gel tidak mengalami pemisahan antara padatan dan air. Ketidakhomogenan yang dimaksud adalah gradasi warna pada gel.

## 2. Pengukuran pH Gel

Hasil pengukuran pH pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak dapat dilihat di Tabel 3.

**Tabel 3.** Nilai pH Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak

Formula Gel	pH Gel			
	Hari ke-1	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Formula A	5,74	6,10	6,17	6,18
Formula B	5,50	6,08	6,15	6,19
Formula C	5,73	6,20	6,29	6,30
Formula D	5,80	6,33	6,36	6,39
Formula E	5,77	6,44	6,45	6,50

**Tabel 4.** Daya Sebar Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak

Formula Gel	Diameter sebar (cm) dengan beban 150 g			
	Hari ke-1	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Formula A	5,82	5,57	5,83	6,24
Formula B	5,13	5,35	5,56	5,72
Formula C	5,13	5,46	5,52	5,60
Formula D	5,06	5,17	5,28	5,45
Formula E	4,61	4,82	4,71	4,89

Keterangan:

- Formula A : konsentrasi CMC 3% dan Sorbitol 50%  
 Formula B : konsentrasi CMC 4% dan Sorbitol 40%  
 Formula C : konsentrasi CMC 5% dan Sorbitol 20%  
 Formula D : konsentrasi CMC 6% dan Sorbitol 10%  
 Formula E : konsentrasi CMC 7% dan Sorbitol 5%

Pengukuran pH merupakan parameter fisikokimia yang penting pada sediaan topikal karena pH berkaitan dengan efektivitas zat aktif, stabilitas zat aktif dan sediaan, serta kenyamanan di kulit sewaktu digunakan. Nilai pH yang terlalu asam dapat mengakibatkan iritasi sedangkan pH yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik. Dari hasil pengukuran pH pada hari pertama terlihat bahwa sediaan gel ekstrak etanol bawang dayak berkisar antara 5,50 - 5,80. Nilai pH ini sesuai dengan persyaratan mutu pasta gigi gel pada SNI 12-3524-1995 yaitu 4,5 - 10,5.

### 3. Pengukuran Daya Sebar Gel

Hasil pengukuran daya sebar pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak dapat dilihat di Tabel 4.

Uji daya sebar sediaan gel dimaksudkan untuk mengetahui kemampuan menyebar gel saat dioleskan pada kulit. Kemampuan menyebar adalah karakteristik penting dalam formulasi

karena mempengaruhi transfer bahan aktif pada daerah target dalam dosis yang tepat, kemudahan penggunaan, tekanan yang diperlukan agar dapat keluar dari kemasan, dan penerimaan oleh konsumen [10]. Dari hasil pengukuran diameter daya sebar, sediaan gel ekstrak etanol bawang dayak formula E tidak memenuhi persyaratan daya sebar yaitu 5 sampai 7 cm. Hal ini disebabkan jumlah CMC yang tinggi dalam formula E. Semakin besar jumlah CMC, semakin sedikit penyebaran gel.

### 4. Pengukuran Viskositas

Hasil pengukuran viskositas pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak dapat dilihat di Tabel 5.

Viskositas formula dipengaruhi oleh konsentrasi CMC dan sorbitol. Viskositas formula A selama penyimpanan 3 minggu berkisar antara 17066-19422 mpas. Formula A memiliki konsistensi yang encer sehingga pada saat dikeluarkan dari tube tidak membentuk gel yang

Tabel 5. Viskositas Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak

Formula Gel	Viskositas gel pada 20 rpm			
	Hari ke-1	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Formula A	17066	18055	18788	19422
Formula B	33222	35210	37266	38500
Formula C	48955	50088	56388	58333
Formula D	78065	80955	86922	89700
Formula E	99877	101944	106754	107826

Tabel 6. Hasil Pengamatan Organoleptis Gel selama 3 Siklus

Formula Gel	Pengamatan Organoleptis			
	Warna	Aroma	Rasa	Konsistensi
Formula A	Merah bata, terbentuk 2 lapisan warna	Mint	Pedas	Tidak ada pemisahan
Formula B	Merah bata, terbentuk 2 lapisan warna	Mint	Pedas	Tidak ada pemisahan
Formula C	Merah bata, terbentuk 2 lapisan warna	Mint	Pedas	Tidak ada pemisahan
Formula D	Merah bata, terbentuk 2 lapisan warna	Mint	Pedas	Tidak ada pemisahan
Formula E	Merah bata, terbentuk 2 lapisan warna	Mint	Pedas	Tidak ada pemisahan

Tabel 7. Hasil Pengukuran pH Gel selama 3 Siklus

Formula Gel	pH Gel		
	Siklus 1	Siklus 2	Siklus 3
Formula A	6,02	6,04	6,08
Formula B	6,02	6,08	6,12
Formula C	6,08	6,10	6,11
Formula D	6,14	6,16	6,22
Formula E	6,15	6,18	6,21

Keterangan:

- Formula A : konsentrasi CMC 3% dan Sorbitol 50%
- Formula B : konsentrasi CMC 4% dan Sorbitol 40%
- Formula C : konsentrasi CMC 5% dan Sorbitol 20%
- Formula D : konsentrasi CMC 6% dan Sorbitol 10%
- Formula E : konsentrasi CMC 7% dan Sorbitol 5%

utuh di atas sikat gigi. Nilai viskositas formula B berkisar antara 33222-38500 mpas, viskositas formula C antara 48955-58333 mpas, dan viskositas formula D antara 78065-89700 mpas. Formula B, C, dan D membentuk gel yang konsisten pada sikat gigi [11], sehingga ketiga formula memenuhi persyaratan pasta gigi gel. Formula E memiliki nilai viskositas yang paling besar berkisar antara 99877-107826 mpas. Formula E memiliki konsistensi yang keras, sehingga saat dikeluarkan dari tube tidak menyebar sempurna di atas sikat gigi.

#### 5. Pengamatan Freeze-thaw cycling

Hasil pengamatan freeze-thaw cycling selama 3 siklus pada pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak meliputi pengamatan organoleptis, pengukuran pH, dan pengukuran viskositas dapat dilihat di Tabel 6, Tabel 7, dan Tabel 8.

Uji freeze-thaw cycling dilakukan untuk melihat pengaruh suhu terhadap gel selama penyimpanan pada dua suhu yang berbeda yaitu kondisi beku (freeze) pada suhu 4°C dan meleleh (thaw) pada suhu 45°C. Pengamatan organoleptis pada siklus pertama, kedua dan ketiga tidak menunjukkan

**Tabel 8.** Hasil Pengukuran Viskositas Gel selama 3 Siklus

Formula Gel	Viskositas Gel (mPas)		
	Siklus 1	Siklus 2	Siklus 3
Formula A	12167	12566	12900
Formula B	22233	22266	22600
Formula C	29166	30833	31800
Formula D	48067	48433	49133
Formula E	59700	60167	69333

**Tabel 9.** Hasil Pengamatan Stabilitas Dipercepat

Formula Gel	Konsistensi Gel	
	Sebelum	Sesudah
Formula A	Tidak terpisah	Tidak terpisah
Formula B	Tidak terpisah	Tidak terpisah
Formula C	Tidak terpisah	Tidak terpisah
Formula D	Tidak terpisah	Tidak terpisah
Formula E	Tidak terpisah	Tidak terpisah

Keterangan:

- Formula A : konsentrasi CMC 3% dan Sorbitol 50%
- Formula B : konsentrasi CMC 4% dan Sorbitol 40%
- Formula C : konsentrasi CMC 5% dan Sorbitol 20%
- Formula D : konsentrasi CMC 6% dan Sorbitol 10%
- Formula E : konsentrasi CMC 7% dan Sorbitol 5%

perubahan fisik dan pemisahan fase antara matriks gel dan air pada semua formula. Pengukuran pH dan viskositas menunjukkan kenaikan selama perlakuan 3 siklus, tetapi masih dalam batas yang dipersyaratkan.

#### 6. Pengamatan Stabilitas dipercepat

Hasil pengamatan stabilitas dipercepat dari pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak dapat dilihat di Tabel 9.

Uji stabilitas dipercepat dilakukan dengan cara mekanik menggunakan sentrifugator. Gel disentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam. Setelah 5 jam tidak terlihat perubahan bentuk, bau, warna, dan homogenitas dari pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak. Hal ini berarti konsistensi pasta gigi gel ekstrak etanol bawang dayak stabil dalam penyimpanan.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji stabilitas fisik gel semua formula mengalami perubahan warna pada penyimpanan hari ke-7. Rentang pH formula pasta gigi gel antara 5,50-5,80, rentang daya sebar formula pasta gigi gel antara 4,61-5,82 cm, rentang viskositas formula pasta gigi gel antara 17066-99877 mpas. Uji stabilitas dipercepat dengan cara sentrifugasi dan freeze-thaw cycling test menunjukkan tidak terjadi perubahan organoleptis dan homogenitas pasta gigi gel.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Storehagen, S., Ose N., and Midha, S. (2003). Dentrifices and Mouthwash ingredients and their use. Oslo: Universiteteti Oslo.
2. Lynch, R.J.M., Navada, R., Walia, R. (2004). Low-levels of fluoride in plaque and saliva and their effects on the demineralization and remineralisation of enamel: rule of fluoride toothpaste. International Dental Journal, 54(55), 303-309.

3. Forssten, D.S., Bjorklund, M., Ouwehand, a.C., (2010). Streptococcus mutans, caries and simulation models. *Nutrients*, 2(3), 290-298.
4. Heifetz, B.S., Horowitz, H.S., Meyers, R.J. Li, S. (1987). Evaluation of the comparative effectiveness of fluoride mouthrinsing, fluoride tablets, and both procedures in combination: interim findings after two years. *Pediatric Dentistry*, 9(2), 121-125.
5. Marinho, V.C, Higgins, J.P.T., Logan, S., Sheiham, A. (2002). Fluoride toothpaste for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Syst. Rev.*, 2002(3).
6. Mierza, V., Suryanto, D., & Nasution, P.M. (2011). Skrining fitokimia dan uji efek antibakteri ekstrak etanol umbi bawang sabrang (*Eleutherine palmifolia* Merr.). *Prosiding Seminar Nasional*. Universitas Sumatera Utara. Medan.
7. Depkes RI. (2008). *Farmakope Herbal*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
8. Djajadisastra, J., Munim, A., Dessy, N.P. (2009). Formulasi Gel Topikal dari Ekstrak Nerii Folium dalam Sediaan Anti Jerawat. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 4 (4).
9. Setyaningrum, N.L. (2013). Pengaruh Variasi Kadar Basis HPMC dalam Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Bunga Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) terhadap Sifat Fisik dan Daya Antibakteri Pada *Staphylococcus aureus*. Naskah Publikasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
10. Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., Sigla, A.K. (2002). Spreading of Semisolid Formulation: An Update. *Pharmaceutical Technology*. September 2002: 84-102.
11. Lida, A. D., Fith, K. N., Onny, I. 2010. Penggunaan Na-CMC Gelingg Agent Dalam Formula Pasta Gigi Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.). *Farmasains*, 1 (1).