

POTENSI *PATCH* MUKOADHESIF KOMBINASI DAUN SIRIH HIJAU, GAMBIR, DAN BIJI PINANG PADA PENYAKIT PERIODONTAL

Mahera Perdana Kusuma^{1*}, Nilasary Rochmanita Suparno¹

¹Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

ABSTRAK

Penyakit periodontal adalah penyakit inflamasi yang mengenai jaringan pendukung gigi dan disebabkan oleh akumulasi bakteri pada area subgingiva. Pemberian medikasi berupa antibiotik dan antiinflamasi dapat menyebabkan resistensi karena masyarakat dapat mengonsumsinya secara bebas, sehingga bahan alam dari kombinasi daun sirih hijau, gambir, dan biji pinang dapat menjadi alternatif yang tepat karena memiliki sifat antibakteri yang sinergis. Tujuan *literature review* ini untuk mengetahui potensi *patch* mukoadhesif kombinasi ekstrak etanol daun sirih hijau, gambir, dan biji pinang pada penyebab terjadinya penyakit periodontal. Daun sirih hijau, gambir, dan biji pinang sering digunakan sebagai bahan obat karena memiliki banyak kandungan senyawa antibakteri yang bersifat bakteriostatik, sehingga memungkinkan untuk mengkombinasikan ketiga bahan alam tersebut dalam sediaan *patch* mukoadhesif untuk mengurangi populasi bakteri pada penyakit periodontal. Kesimpulan dari *literature review* ini yaitu *patch* mukoadhesif kombinasi ekstrak etanol daun sirih hijau, gambir, dan biji pinang memiliki potensi dalam mengurangi kolonisasi bakteri penyebab penyakit periodontal dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri periodontal.

Kata kunci : *flavonoid, patch mukoadhesif, penyakit periodontal*

ABSTRACT

Periodontal disease is an inflammatory disease that affects the supporting tissues of the teeth and is caused by the accumulation of bacteria in the subgingival area. Giving drugs such as antibiotics and anti-inflammatory cause resistance because people can consume them freely, so that natural ingredients from a combination of green betel leaf, gambier, and areca nut can be the right alternative because they have synergistic antibacterial compound. The purpose of this literature review is to determine the potential of mucoadhesive patches combined with ethanol extract of green betel leaf, gambier, and areca nut on the case that cause periodontal disease. Green betel leaf, gambier, and areca nut are often used as medicinal ingredients because they contain many antibacterial compounds that are bacteriostatic, making it possible to combine these three natural ingredients in the preparation of mucoadhesive patches to reduce the bacterial population in periodontal disease. The conclusion from this literature review is that the mucoadhesive patch combined with ethanol extract of green betel leaf, gambier, and areca nut is potential to reduce colonization of bacteria that cause periodontal disease by inhibiting the growth of periodontal bacteria.

Key words: *flavonoid, mucoadhesive patch, periodontal disease*

PENDAHULUAN

Permasalahan kesehatan gigi dan mulut di Indonesia termasuk permasalahan yang serius terutama untuk penyakit pada jaringan periodontal. Berdasarkan hasil yang didapat dari Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, sebanyak 57,6 % penduduk Indonesia mengalami masalah kesehatan gigi dan mulut dengan penyakit periodontal terbanyak kedua setelah karies.^[1]

Penyakit periodontal adalah penyakit inflamasi yang mengenai jaringan pendukung gigi meliputi gingiva, sementum, ligamen periodontal, dan tulang alveolar yang disebabkan oleh akumulasi bakteri yang menempel pada area subgingiva. Bakteri ini berkoloni membentuk inflamasi dan poket pada jaringan gingiva serta jaringan periodontal yang lama-kelamaan menyebabkan penurunan tulang alveolar dan apabila tidak dirawat akan menyebabkan tanggalnya gigi.^[2,3] Bakteri yang berperan dalam inisiasi perkembangan penyakit periodontal diantaranya, *Actinobacillus actinomyocetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia*, dan *Prevotella intermedia*.^[1,3]

*) Penulis Korespondensi.

E-mail: maheraperdana@gmail.com

Jl. Kebangkitan Nasional No. 101 Penumping,
Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Submisi : Januari 2021; Revisi : Februari 2021

Penerimaan ; Maret 2021

Penatalaksanaan pada penyakit periodontal dengan melakukan perawatan kontrol plak, scaling, root planning dan pemberian medikasi berupa antibiotik dan antiinflamasi. Pada sebagian besar masyarakat antibiotik sering dikonsumsi secara bebas yang akhirnya menyebabkan terjadinya resistensi terhadap bakteri tertentu, maka seiring berjalannya waktu antibiotik yang awalnya efektif dikonsumsi menjadi tidak efektif lagi karena kehilangan nilai kemoterapiknya sehingga terciptalah alternatif menggunakan bahan alam.^[4]

Bahan alam diinovasikan dalam bentuk obat-obatan guna mendukung program pelayanan kesehatan, salah satunya yaitu dalam bidang kesehatan gigi dan mulut khususnya untuk mencegah penyakit periodontal, contohnya sirih, gambir, dan biji pinang. Pemanfaatan ekstrak daun sirih hijau, gambir dan biji pinang sebagai bahan obat masih banyak dalam bentuk sediaan kapsul, tablet, larutan, atau pil, namun pemberian obat dalam rute tersebut masih memiliki kekurangan dalam pemakaiannya yaitu obat masih melalui tahapan *first pass metabolism* atau obat dapat terdegradasi karena adanya paparan enzim yang ada di dalam saluran cerna, sehingga diperlukan inovasi bentuk sediaan obat yang memiliki kemampuan untuk menutupi kekurangan dari bentuk sediaan obat diatas yaitu dalam bentuk *patch*.

TINJAUAN PUSTAKA

Patch adalah bentuk sediaan obat dengan metode penghantaran secara transmukosa dan kelebihan dibanding bentuk sediaan obat lainnya yaitu tidak melalui tahapan *first pass metabolism*,^[5] mengoptimalkan efek biologis obat dan meminimalisir efek samping,^[6] laju penghantaran obat dapat terhindar dari degradasi lambung,^[7] serta penggunaan juga lebih mudah dan dapat langsung dihentikan atau dilepas apabila muncul efek toksik.^[8]

Patch memiliki komponen penyusun yang terdiri dari polimer, *plasticizers*, *permeation enhancer*, pelarut, dan senyawa zat aktif. *Patch* terdiri dari dua lapisan, lapisan pertama adalah *backing layer* dan lapisan kedua adalah lapisan yang akan berikatan pada mukosa.^[9]

Bahan alam diinovasikan dalam bentuk obat-obatan guna mendukung program pelayanan kesehatan, salah satunya yaitu dalam bidang kesehatan gigi dan mulut khususnya untuk mencegah penyakit periodontal, contohnya sirih, gambir, dan biji pinang. Kombinasi ekstrak daun sirih hijau, gambir dan biji pinang memiliki efek yang sinergis dikarenakan sifat antibakteri yang sama dari ketiga bahan tersebut yaitu bakteriostatik.^[10]

Daun sirih hijau (*Piper betle L.*) mudah dijumpai di Indonesia sebagai tanaman herbal untuk obat-obatan. Bagian yang digunakan pada sirih hijau adalah bagian daunnya karena daun sirih

mempunyai kandungan senyawa aktif yaitu minyak atsiri, tanin, flavonoid, alkaloid dan saponin sebagai antibakteri dan antijamur.^[11,12]

Gambir (*Uncaria gambir*) di Indonesia digunakan untuk menyirih karena memiliki kandungan zat aktif sebagai analgetik, antiinflamasi, antibakteri, antinematoda, dan antioksidan.^[13] Kandungan zat aktif dari gambir yang paling banyak adalah katekin dan tanin. Bagian yang dimanfaatkan dari gambir bagian daunnya, karena daun gambir mempunyai senyawa fitokimia terbanyak yaitu flavonoid dengan komponen utamanya adalah katekin sebesar 75% sebagai antibakteri.^[14]

Pinang (*Areca catechu L.*) adalah tanaman obat yang telah dikenal oleh masyarakat luas. Bagian dari tanaman pinang yang dimanfaatkan adalah bagian bijinya karena mempunyai kandungan flavonoid, alkaloid, dan tanin yang berkhasiat sebagai antiinflamasi dan antibakteri.^[15]

METODE PENELITIAN

Rancangan Strategi Pencarian Data

Data yang digunakan dalam *literature review* ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari penelitian sebelumnya atau peneliti terdahulu dan tidak dilakukan pengamatan atau penelitian secara langsung. Pencarian sumber mengenai topik yang akan di-review didapatkan dari *Ebsco Host*, *PubMed*, *Text Book*, *ScienceDirect*, *Wiley*, dan *Google Scholar*. *Literature Review* ini menggunakan sumber yang valid terbitan tahun 2010 – 2020 yang dapat diakses secara penuh dalam bentuk *fulltext*.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dari ulasan ini adalah (1) Jurnal yang membahas tentang penggunaan daun sirih hijau, gambir, biji pinang pada penyakit periodontal (2) Jurnal dengan jenis studi experimental (3) Jurnal dengan tahun publikasi setelah tahun 2010 (4) Jurnal dengan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris.

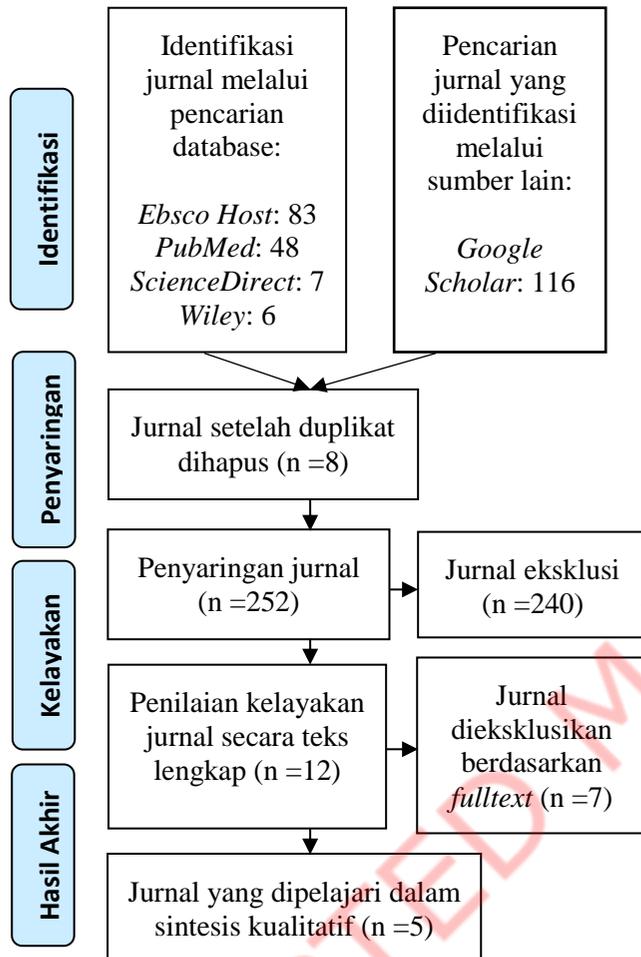
Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dari ulasan ini adalah (1) Jurnal yang tidak membahas tentang penggunaan daun sirih hijau, gambir, biji pinang pada penyakit periodontal (2) Jurnal dengan tahun publikasi sebelum tahun 2010.

Search Outcome

Pada awalnya terdapat 260 artikel yang didapatkan dari 5 *search engine*, dari 260 tersebut terdapat 8 artikel yang terduplikasi sehingga menyisakan 252 artikel. Kemudian 252 artikel tersebut dieliminasi berdasarkan judul, abstrak, kriteria inklusi, dan kriteria eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya, sehingga pada akhirnya didapatkan 240 artikel yang

ter-eksklusi dan menyisakan 12 artikel yang secara *fulltext* dinilai eligibilitasnya dengan menggunakan *checklist* dari Joanna Briggs Institute (JBI) untuk studi *randomized controlled trials* dan didapatkan 7 artikel ter-eksklusi sehingga menyisakan 5 artikel yang disintesa pada *literature review* ini. Proses penyortiran artikel dapat dilihat secara detail pada *diagram flow* yang terdapat pada gambar 1.



Gambar 1 Proses Penyortiran Artikel

HASIL

Analisis Deskriptif Artikel

Dari 5 artikel yang terpilih artikel tersebut dipublikasikan dalam rentang waktu 2013-2020 dengan menggunakan Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Terdapat 2 artikel yang dipublikasikan pada tahun 2013, 1 artikel yang dipublikasikan tahun 2015, 1 artikel yang dipublikasikan tahun 2019, dan 1 artikel yang dipublikasikan tahun 2020. Artikel ke-1 didapatkan melalui pencarian pada search engine PubMed, sedangkan artikel ke-2, ke-3, ke-4, dan ke-5 didapatkan dari Google Scholar. Hasil pencarian didapatkan 1 artikel yang penelitiannya bertempat di negara India pada benua Asia dan 4 artikel bertempat di negara Indonesia pada benua Asia. Penjelasan mengenai karakteristik deskriptif tiap artikel dapat dilihat pada Tabel 1 berikut

Tabel 1 Karakteristik Deskriptif Artikel

No	Penulis	Tahun Terbit	Tempat Penelitian (Negara, Benua)
1.	Manasadeepa <i>et al</i>	2013	India, Asia
2.	Dwianggraini <i>et al</i>	2013	Indonesia, Asia
3.	Magdalena dan Kusnadi	2015	Indonesia, Asia
4.	Djohari <i>et al</i>	2019	Indonesia, Asia
5.	Suparno <i>et al</i>	2020	Indonesia, Asia

Analisis Penelitian dalam Artikel

Dari 5 artikel terpilih artikel tersebut dipublikasikan dalam rentang waktu 2013-2020 dengan menggunakan Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Terdapat 2 artikel yang dipublikasikan pada tahun 2013, 1 artikel yang dipublikasikan tahun 2015, 1 artikel yang dipublikasikan tahun 2019, dan 1 artikel yang dipublikasikan tahun 2020. Artikel ke-1 didapatkan melalui pencarian pada search engine PubMed, sedangkan artikel ke-2, ke-3, ke-4, dan ke-5 didapatkan dari Google Scholar. Hasil pencarian didapatkan 1 artikel yang penelitiannya bertempat di negara India pada benua Asia dan 4 artikel yang penelitiannya bertempat di negara Indonesia pada benua Asia. Artikel ke-1, ke-2, ke-3, ke-4, dan ke-5 terpublikasi dengan metode penelitiannya yaitu eksperimental laboratoris. Penjelasan mengenai ringkasan karakteristik deskriptif tiap artikel dapat dilihat pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2 Ringkasan Karakteristik Deskriptif Artikel

No	Penulis	Judul	Tujuan	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Manasadeepa et al	<i>Pressure Sensitive Mucoadhesive Polymer-Based Dental Patches to Treat Periodontal Diseases: An in vitro study</i>	Mengembangkan sediaan obat dalam bentuk <i>patch mukoadhesif</i> yang dapat melepaskan obat secara berkepanjangan untuk mengobati penyakit periodontal.	<i>True Experimental Laboratory</i> dengan model studi in-vitro	<i>Patch mukoadhesif</i> yang diciptakan dengan metode in-vitro ini cocok untuk mengobati penyakit periodontal karena dapat melepaskan obat secara terkendali untuk jangka waktu yang lama, tidak melalui tahap <i>first pass metabolism</i> , mudah dalam pemasangan maupun pelepasan, serta tidak merusak mukosa pada pengaplikasian jangka waktu yang lama. ²⁰
2.	Dwianggraini et al	Perbedaan Efektifitas Antibakteri Antara Ekstrak Daun Sirih Merah (<i>Piper crocatum</i>) dan Ekstrak Daun Sirih Hijau (<i>Piper betle L.</i>) terhadap <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Mengetahui efektifitas antibakteri daun sirih merah dan daun sirih hijau terhadap bakteri periodontal yaitu <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	<i>True Experimental Laboratory</i> dengan rancangan <i>post test only control group design</i>	Ekstrak daun sirih hijau menghasilkan senyawa zat aktif yang bersifat bakteristatik dan juga memiliki efektifitas antibakteri yang lebih tinggi daripada ekstrak daun sirih merah terhadap bakteri penyebab penyakit periodontal yaitu <i>Porphyromonas gingivalis</i> dengan daya hambat sebesar 22,5613 mm. ¹⁷
3.	Magdalena dan Kusnadi	Antibakteri Dari Ekstrak Kasar Daun Gambir (<i>Uncaria gambir var Cubadak</i>) Metode Microwave-Assisted Extraction Terhadap Bakteri Patogen	Mengetahui aktivitas daya hambat ekstrak gambir terhadap berbagai bakteri patogen.	<i>True experimental laboratory</i> dengan Rancangan Acak Kelompok (RAK) dua faktor	Ekstrak gambir terbukti mempunyai beberapa senyawa zat aktif yang bersifat bakteristatik karena dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen gram negatif <i>Salmonella typhimurium</i> dengan zona hambat sebesar 12,57 mm. ¹⁸
4.	Djohari et al	Isolasi dan Uji Aktivitas Daya Hambat Ekstrak Etanol Biji Pinang (<i>Areca catechu L.</i>) terhadap Bakteri Pada Lidah	Mengetahui aktivitas daya hambat ekstrak etanol biji pinang terhadap bakteri gram negatif lidah.	<i>True experimental laboratory</i> dengan model studi in-vitro	Ekstrak etanol biji pinang menghasilkan senyawa antibakteri yang bersifat bakteristatik berupa alkaloid, terpenoid, dan flavonoid yang memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif <i>Branhamella catarrhalis</i> dengan zona hambat sebesar 11,67 mm. ¹⁹
5.	Suparno et al	Pasta Gigi Ekstrak Etanol Daun Sirih, Biji Pinang, Gambir terhadap Hambatan Bakteri <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Mengetahui pengaruh pasta gigi kombinasi ekstrak etanol daun sirih, biji pinang, dan gambir dalam menghambat pertumbuhan bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	<i>True experimental laboratory</i> dengan rancangan <i>post-test only control group design</i>	Ekstrak etanol daun sirih, biji pinang, dan gambir memiliki senyawa zat aktif yang bersifat bakteristatik, sehingga setelah dikombinasikan menimbulkan efek yang sinergis dalam menghambat pertumbuhan bakteri periodontal <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dengan zona hambat sebesar 3,98 mm. ²¹

PEMBAHASAN

Ekstrak daun sirih hijau, gambir dan biji pinang dikombinasikan menjadi sediaan *patch* mukoadhesif dikarenakan mempunyai sifat antibakteri yang sama dari ketiga bahan tersebut yaitu sebagai bakteriostatik untuk mengurangi pertumbuhan bakteri periodontal.^[10]

Sediaan *patch* cocok untuk mengobati penyakit periodontal karena memiliki keunggulan dibanding sediaan lain diantaranya, memiliki kemampuan melekat pada mukosa mulut dalam waktu yang lama tanpa menyebabkan iritasi, mudah dalam pengaplikasian, dapat melepaskan obat secara terkendali untuk jangka waktu lama, dan tidak melalui tahap *first pass metabolisme* atau tereliminasi dalam saluran cerna.^[22]

Ekstrak etanol daun sirih hijau efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif *Porphyromonas gingivalis* yang merupakan bakteri dominan penyebab penyakit periodontal dengan diameter zona hambat 22,56 mm.^[17] Senyawa antibakteri yang terdapat pada daun sirih terdiri dari minyak atsiri, tanin, flavonoid, alkaloid dan saponin.^[11,12] Minyak atsiri pada daun sirih bertindak sebagai antibakteri dengan mekanisme mengganggu proses terbentuknya membran sel bakteri sehingga membran sel bakteri tidak terbentuk. Flavonoid bertindak sebagai antibakteri dengan mekanisme membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler dengan mengganggu integritas membran dari sel bakteri.^[23] Fenol bekerja dengan mendenaturasi protein bakteri sehingga sel bakteri akan mengalami kerusakan.^[6]

Ekstrak gambir efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif *Salmonella typhimurium* dengan zona hambat sebesar 12,57 mm.^[18] Senyawa antibakteri paling banyak yang terdapat pada gambir adalah katekin dan tanin.^[14] Katekin dalam gambir bekerja sebagai antibakteri dengan mekanisme membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler dengan mengganggu integritas membran sel pada bakteri. Tanin bekerja mengganggu metabolisme bakteri dengan menghambat enzim ekstraseluler.^[13]

Ekstrak etanol biji pinang efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif *Branhamella catarrhalis* dengan zona hambat sebesar 11,67 mm.^[19] Senyawa antibakteri yang terdapat pada biji pinang terdiri dari flavonoid, alkaloid, dan tanin.^[15] Flavonoid dalam biji pinang bekerja dengan merusak lapisan dinding bakteri sehingga menyebabkan komponen terbesar dari sel keluar dan akhirnya sel bakteri mengalami kematian. Tanin dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel bakteri dan alkaloid menyebabkan denaturasi protein.^[24]

Kombinasi ekstrak daun sirih hijau, gambir dan biji pinang memiliki efek yang sinergis dikarenakan sifat antibakteri yang sama dari ketiga bahan tersebut yaitu bakteriostatik.^[10] Kandungan antibakteri yang dimiliki daun sirih hijau, gambir,

dan biji pinang memungkinkan untuk mengkombinasikan ketiga bahan alam tersebut menjadi bahan aktif antibakteri dalam mengurangi populasi bakteri pada penyakit periodontal. Efek sinergis dari ketiga bahan alam tersebut akan menghasilkan zona hambat yang lebih besar dibandingkan zona hambat yang dihasilkan oleh masing-masing bahan, sehingga daya hambat terhadap bakteri periodontal lebih tinggi.^[25]

KESIMPULAN

Patch mukoadhesif kombinasi ekstrak etanol daun sirih, gambir, dan biji pinang memiliki potensi dalam mengurangi kolonisasi bakteri penyebab penyakit periodontal dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri periodontal. Hal tersebut disebabkan karena adanya banyak senyawa zat aktif dari ketiga bahan alam yang bersifat bakteriostatik, sehingga jika daun sirih hijau, gambir, dan biji pinang dikombinasikan menjadi satu sediaan berupa patch, dimana patch memiliki banyak keunggulan dibandingkan sediaan obat lain, akan menghasilkan efek yang sinergis.

Efek sinergis dari ketiga bahan alam tersebut akan menghasilkan zona hambat yang lebih besar dibandingkan zona hambat yang dihasilkan oleh masing-masing bahan, sehingga potensi dalam menghambat pertumbuhan bakteri periodontal menjadi lebih tinggi.

SARAN

Penelitian selanjutnya diperlukan untuk mengetahui pengaruh *patch* mukoadhesif kombinasi ekstrak etanol daun sirih, gambir, dan biji pinang terhadap hambatan pertumbuhan bakteri gram negatif penyebab penyakit periodontal secara laboratoris sehingga didapatkan data yang teruji dan valid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tamara A, Oktiani BW, Taufiqurrahman I. 2019. Pengaruh Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (*G.thoracica*) Terhadap Jumlah Sel Netrofil Pada Periodontitis (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan). *J Kedokt Gigi*; 3(1): 10-16.
2. Rieuwpassa IE. 2018. Identifikasi Bakteri Pada Saluran Akar Terbuka Dengan Periodontitis Apikalis. *Makassar Dent J*; 7(2): 110-114.
3. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. 2018. *Clinical Periodontology*. 13th ed. Elsevier Saunders.
4. Utama DBS, Arina YMD, Amin MN. 2014. Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Jumlah Sel Limfosit Pada Gingiva Tikus Wistar Jantan Yang Mengalami Periodontitis. *e-Jurnal Pustaka Kesehat*; 2(1): 50-57.
5. Setyawan EI, Samirana PO, Indyayani IGA. 2016. Pengaruh Pemakaian PEG 400 Dan Mentol Dalam Patch Mukoadhesif Ekstrak

- Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap Transpor Senyawa Polifenol. *Media Farm*; 13(1): 1-13.
6. Tiensi AN, S. TR, Sulaiman TNS. 2018. Formulasi Patch Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Betle* L.) Dengan Variasi Kadar CMC-Na Dan Karbopol Sebagai Polimer Mukoadhesif. *Maj Farm*; 14(1): 20-28.
 7. Saxena A, Tewari G, Saraf SA. 2011. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patch of Acyclovir Utilizing Inclusion Phenomenon. *Brazilian J Pharm Sci*; 47(4): 887-897.
 8. Javaid MU, Shahid S. 2017. Buccal Patches : An Advanced Route of Drug Dosage Delivery -A Review. *Int J Pharm Pharm Res*; 10(3): 206-216.
 9. Inayah S, Febrina L, Tobing NEKP, Fadraersada J. 2018. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesif Celecoxib. *Proceeding Mulawarman Pharm Conf*; 8(2): 177-183.
 10. Ocampo PS, Lázár V, Papp B, *et al.* 2014. Antagonism Between Bacteriostatic and Bactericidal Antibiotics is Prevalent. *Antimicrob Agents Chemother*; 58(8): 4573-4582.
 11. Dharmawati IGAA. 2017. Ekstrak Daun Sirih dapat Mencegah Terbentuknya Dental Plak dengan Menghambat Perkembangan Bakteri *Streptococcus mutans*. *J Sangkareang Mataram*; 3(2): 11-15.
 12. Risnayanti Anas, Kurniawan, Puspitasari Y. 2018. Perbedaan Daya Hambat Antibakteri Antara Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Dan Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *J As-Syifaa*; 10(1): 120-125.
 13. Handayani F, Siswanto E, Ayu L, Pangesti T, Samarinda AF. 2015. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Punggung Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *J Ilm Manuntung*; 1(2): 133-139.
 14. Kamsina K, Firdausni F. 2018. Pengaruh penggunaan ekstrak gambir sebagai antimikroba terhadap mutu dan ketahanan simpan cake bengkuang (*Pachyrrhizus erosus*). *J Litbang Ind*; 8(2): 111-117.
 15. Poela S, Hanafiah A. 2014. Uji Aktivitas Anti Radang Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Pada Tikus Putih Jantan. *Indones J Pharm Sci Technol*; 3(2): 8-14.
 16. Rao NGR, Shravani B, Reddy MS. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery System. *J Pharm Sci Res*; 5(4): 80-88.
 17. Dwianggraini R, Pujiastuti P, Ermawati T. 2013. Perbedaan Efektifitas Antibakteri Antara Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) dan Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap *Porphyromonas gingivalis*. *Stomatognatic-Jurnal Kedokt Gigi*; 10(1): 1-5.
 18. Magdalena NV, Kusnadi J. 2015. Antibakteri Dari Ekstrak Kasar Daun Gambir (*Uncaria gambir* var *Cubadak*) Metode Microwave-Assisted Extraction Terhadap Bakteri Patogen. *J Pangan dan Agroindustri*; 3(1): 124-135.
 19. Djohari M, Putri WY, Pratiwi E. 2019. Isolasi Dan Uji Aktivitas Daya Hambat Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap Bakteri Pada Lidah. *J Ris Kefarmasian Indones*; 1(3): 177-188.
 20. Manasadeepa R, Paul P, Mukherjee B. 2013. Pressure-sensitive mucoadhesive polymer-based dental patches to treat periodontal diseases: An in vitro study. *Drug Deliv*; 20(6): 258-267.
 21. Suparno NR, Putri CS, Camalin CMS. 2020. Pasta Gigi Ekstrak Etanol Daun Sirih, Biji Pinang, Gambir Terhadap Hambatan Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa*. *J Ilmu Kedokt Gigi*; 3(2): 6-13.
 22. Manasadeepa R, Paul P, Mukherjee B. 2013. Pressure-sensitive mucoadhesive polymer-based dental patches to treat periodontal diseases: An in vitro study. *Drug Deliv*; 20(6): 258-267.
 23. Pujiastuti P, Lestari S. 2015. Perbedaan Efektifitas Antibakteri Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada *Porphyromonas gingivalis* dan *Streptococcus viridans*. *Stomatognatic-Jurnal Kedokt Gigi Unej*; 12(1): 1-4.
 24. Purnamaningsih N, Kalor H, Atun S. 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* ATCC 11229 Dan *Staphylococcus Aureus* ATCC 25923. *J Penelit Saintek*; 22(2): 140-147.
 25. Ouedrhiri W, Balouiri M, Bouhdid S, *et al.* 2016. Mixture Design of *Origanum Compactum*, *Origanum Majorana* and *Thymus Serpyllum* Essential Oils: Optimization of their Antibacterial Effect. *Ind Crops Prod*; 89(1): 1-9.