

Efektivitas nanoemulsi gel daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap penurunan ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538: eksperimental laboratoris

Zaid Maliky¹ 
Ade Ismail Abdul Kodir^{2*} 
Prima Agumawanti³ 
Rosa Pratiwi⁴ 

¹Program Studi Kedokteran Gigi,
Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia
²Departemen Periodonsia
Fakultas Kedokteran Gigi.
Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia
³Departemen Kedokteran Gigi
Anak Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia
⁴Departemen Periodonsia
Fakultas Kedokteran Gigi.
Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia

*Korespondensi
Email | ade@unissula.ac.id

Submisi | 10 Agustus 2024
Revisi | 30 November 2024
Penerimaan | 3 Desember 2024
Publikasi Online | 31 Desember 2024
DOI: [10.24198/jkg.v36i3.57721](https://doi.org/10.24198/jkg.v36i3.57721)

p-ISSN [0854-6002](#)
e-ISSN [2549-6514](#)

Sitasi | Maliky Z, Kodir AIA, Agumawanti P, Pratiwi R. Efektivitas Nanoemulsi Gel Daun sirih Hijau (*Piper betle* L.) Terhadap Penurunan Ketebalan Biofilm Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Artikel. J Ked Gi Univ Padj. 2024;36(3):339-344. DOI: [10.24198/jkg.v36i3.57721](https://doi.org/10.24198/jkg.v36i3.57721)



Copyright: © 2024 oleh penulis. diserahkan ke Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran untuk open akses publikasi di bawah syarat dan ketentuan dari Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit periodontal adalah infeksi pada rongga mulut yang diakibatkan oleh bakteri dengan persentase kasus 74,1%. Salah satu bakteri yang berperan adalah *Staphylococcus aureus*. Bakteri ini merupakan salah satu bakteri gram positif yang berperan pada kolonisasi awal. Sirih hijau merupakan tanaman herbal yang memiliki kandungan senyawa antibakteri seperti flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin. Teknologi nanoemulsi gel memiliki keunggulan untuk mempermudah pengantaran obat karena ukuran partikelnya yang sangat kecil. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas nanoemulsi gel daun sirih hijau terhadap penurunan ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*. **Metode:** Metode penelitian ini menggunakan eksperimental laboratorium in vitro yang berjumlah 25 sampel dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari nanoemulsi gel daun sirih hijau konsentrasi 30%, 40%, 50%, gel metronidazole dan aquadest. Pembacaan hasil uji ketebalan biofilm diukur dengan *Optical Density* menggunakan *ELISA-reader*. **Hasil:** Hasil rerata nilai *optical density* pada kelompok formulasi nanoemulsi gel daun sirih hijau, konsentrasi 50% memiliki nilai terendah (2,732) dibandingkan 30% (3,478) dan 40% (3,352) yang artinya konsentrasi 50% paling efektif dibandingkan konsentrasi 30% dan 40%. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan hasil $p < 0,05$ menunjukkan adanya pengaruh nanoemulsi gel daun sirih hijau terhadap penurunan ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*. **Simpulan:** Formulasi nanoemulsi gel daun sirih hijau efektif dalam menurunkan ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*.

Kata kunci

staphylococcus aureus, daun sirih hijau, *biofilm*, *optical density*

The effectiveness of green betel leaf (*piper betle* L.) nanoemulsion gel on reducing of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 biofilm thickness: laboratory experimental

ABSTRACT

Introduction: Periodontal disease is an infection in the oral cavity caused by bacteria, with a case prevalence of 74.1%. One of the bacteria involved is *Staphylococcus aureus*. This bacterium is a Gram-positive organism that plays a role in early colonization. Green betel (*Piper betle*) is a medicinal plant that contains antibacterial compounds such as flavonoids, alkaloids, tannins, and saponins. Nanoemulsion gel technology has the advantage of enhancing drug delivery due to its very small particle size. This study aims to analyze the effectiveness of green betel leaf nanoemulsion gel in reducing the biofilm thickness of *Staphylococcus aureus* bacteria. **Methods.** This research used an in vitro laboratory experimental method involving 25 samples divided into 5 groups, consisting of green betel leaf nanoemulsion gel at concentrations of 30%, 40%, 50%, metronidazole gel, and aquadest. The thickness of the biofilm was measured using an ELISA reader by reading the optical density. **Results.** The average optical density values in the green betel leaf nanoemulsion gel formulation group showed that the 50% concentration had the lowest value (2.732) compared to 30% (3.478) and 40% (3.352), indicating that the 50% concentration was the most effective among the three tested concentrations. The One-Way ANOVA test results showed $p < 0.05$, indicating that the green betel leaf nanoemulsion gel had a significant effect on reducing the biofilm thickness of *Staphylococcus aureus* bacteria. **Conclusion.** It can be concluded that the green betel leaf nanoemulsion gel formulation is effective in reducing the biofilm thickness of *Staphylococcus aureus* bacteria.

Keywords

Staphylococcus aureus, green betel leaf, *biofilm*, *optical density*

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal disebabkan oleh biofilm subgingiva dan interaksi kompleks dari respons imun tubuh terhadap bakteri yang berkembang pada jaringan periodontal. Penyakit ini sering terjadi karena kebersihan mulut yang buruk, yang memicu interaksi antara bakteri dalam rongga mulut dan sel imun tubuh.¹ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, sekitar 57,6% masyarakat Indonesia memiliki masalah kesehatan gigi dan mulut, dengan penyakit periodontal mencakup 74,1% kasus, penyakit periodontal menjadi masalah kedua paling umum setelah karies.²

Penyakit periodontal seperti gingivitis dan periodontitis di Indonesia sering disebabkan oleh akumulasi plak yang terdiri dari biofilm mikroorganisme di rongga mulut. Plak ini terbentuk melalui proses yang melibatkan pembentukan pelikel dental, kolonisasi bakteri primer dan sekunder, serta maturasi plak.³ *Staphylococcus aureus*, bakteri gram positif, memainkan peran penting dalam tahap awal pembentukan plak melalui kolonisasi pada permukaan gigi dan pembentukan pelikel.⁴ Antibiotik digunakan sebagai terapi tambahan untuk menghilangkan bakteri pada kasus periodontitis kronis. Namun, penggunaan jangka panjang antibiotik seperti gel metronidazole dapat menimbulkan efek samping seperti alergi dan gangguan pencernaan. Oleh karena itu, perlu untuk mencari alternatif yang lebih aman, termasuk penggunaan bahan herbal dari tumbuhan, seperti daun sirih hijau.⁵

Daun sirih hijau (*Piper betle* L.), tanaman yang umum di Indonesia, diketahui memiliki sifat antibakteri yang efektif untuk kesehatan mulut. Banyak tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit termasuk infeksi, karena banyak orang beranggapan bahwa penggunaan obat tradisional relative lebih aman dibandingkan bahan kimia salah satunya adalah tanaman sirih hijau ini.¹² Ekstrak daun sirih hijau mengandung senyawa seperti minyak atsiri, tanin, flavonoid, alkaloid, dan saponin yang berfungsi sebagai antibakteri.⁶ Senyawa-senyawa ini mampu menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan gram negatif, meskipun bakteri gram negatif cenderung lebih tahan terhadap efek antibakteri.⁷⁻⁸

Pengembangan nanoemulsi gel menawarkan keunggulan dalam penghantaran obat dibandingkan dengan sediaan lain seperti salep atau krim. Nanoemulsi gel memiliki ukuran droplets yang sangat kecil, yang memfasilitasi sistem penghantaran obat yang lebih efektif.⁹ Selain itu, teksturnya yang lembut dan tidak lengket membuatnya lebih disukai untuk penggunaan medis, termasuk sebagai media penghantar zat antibakteri dari ekstrak daun sirih hijau.¹⁰ Nanoemulsi merupakan sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan yang memiliki ukuran droplet 50-500 nm.¹¹

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hijau efektif dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi tertentu. Kebaruan penelitian ini adalah untuk memformulasikan daun sirih hijau dalam sediaan nanoemulsi gel.¹⁵ Penelitian ini menarik hipotesis yakni nanoemulsi gel daun sirih hijau (*Piper betle* L.) efektif dalam menurunkan ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas nanoemulsi gel daun sirih hijau terhadap penurunan ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*.

METODE

Metode penelitian ini adalah analitik eksperimental laboratorium (*in vitro*) yang menggunakan rancangan post-test only group design. Populasi penelitian adalah bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, dengan sampel dibagi menjadi lima kelompok berdasarkan variasi perlakuan: tiga kelompok perlakuan yang diberikan nanoemulsi gel daun sirih hijau (*Piper betle* L.) pada konsentrasi 30%, 40%, dan 50%, serta dua kelompok

kontrol, yaitu kontrol positif menggunakan *gel metronidazole* dan kontrol negatif menggunakan aquadest. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode perhitungan rumus Federer, menghasilkan total 25 sampel dengan 5 sampel untuk setiap kelompok.¹²

Instrumen penelitian meliputi berbagai peralatan laboratorium seperti inkubator, *well plate*, *micropipet*, dan *ELISA reader* untuk mengukur ketebalan biofilm. Penelitian ini dilakukan di beberapa lokasi: Laboratorium Farmasi Unissula Semarang untuk pembuatan ekstrak daun sirih hijau, Laboratorium Nanoteknologi Undip Semarang untuk pembuatan sediaan nanoemulsi gel, dan *Integrated Biomedical Laboratory (IBL)* Fakultas Kedokteran Unissula Semarang untuk uji penurunan ketebalan biofilm, dari tanggal 25 Juni hingga 23 Juli 2024. Penelitian dilakukan dengan pengambilan saliva kepada satu orang responden dengan kriteria yaitu tidak memiliki riwayat penyakit sistemik, tidak sedang mengonsumsi antibiotik dan kesehatan umum yang baik dengan menggunakan metode *spitting out*. Metode ini dilakukan dengan cara mengumpulkan saliva di dalam mulut responden selama 5 menit dengan distimulasi menggunakan permen karet xylitol. Kemudian saliva dimasukkan ke dalam gelas ukur. Lalu dilanjutkan pembuatan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*.¹³

Pembuatan ekstrak daun sirih hijau menggunakan metode maserasi. Daun sirih hijau sebanyak 500 gram dibersihkan lalu dihaluskan menggunakan blender. Selanjutnya 250 gram serbuk daun sirih hijau direndam menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 1000 mL selama 24 jam pada suhu kamar. Kemudian dipekatkan menggunakan *vacum rotary evaporator* pada suhu 50°C.¹⁴ Ekstrak daun sirih hijau kemudian dilakukan pembuatan nanoemulsi. Proses ini dibagi menjadi 2 fase yaitu fase air dan minyak. Fase air dimulai dengan pencampuran tween 80 dan aquades lalu dihomogenkan menggunakan *mechanical stirrer* dengan kecepatan 2000 rpm selama 1 jam. Lalu fase minyak dimulai dengan pencampuran ekstrak daun sirih hijau, palm oil dan propilen glikol menggunakan alat *magnetic stirrer* selama 1 jam dengan kecepatan 1000 rpm. Dan dilanjutkan pencampuran 2 fase tersebut dengan cara meneteskan fase minyak ke dalam fase air diatas alat *magnetic stirrer* selama 30 menit dengan kecepatan 1000 rpm.¹¹

Pembuatan Basis gel diawali dengan mencampurkan Carbopol 940 dengan aquadest lalu dilanjutkan dengan penambahan TEA (*Triethanolamine*) dan didiamkan sampai membentuk massa gel. Selanjutnya ditambahkan 0,1 gram metilparaben dan 2 gram propil paraben dan dihomogenkan.¹⁶ Pembuatan biofilm diawali dengan pembiakan murni bakteri *Staphylococcus aureus* pada media *nutrient* agar. Setelah itu dilanjutkan uji ketebalan biofilm dengan mengaplikasikan 100 µl setiap formulasi pada *well plate* yang sudah terisi bakteri *Staphylococcus aureus*. Kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama 48 jam.¹³

Data yang diperoleh dianalisis melalui uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk test* dan uji homogenitas dengan *Levene's Test*. Setelah memastikan data berdistribusi normal dan homogen, analisis statistik dilakukan menggunakan *One-Way ANOVA* untuk mengidentifikasi perbedaan efektivitas berbagai konsentrasi nanoemulsi gel dalam menurunkan ketebalan biofilm bakteri. Jika terdapat perbedaan yang signifikan, uji *Post Hoc LSD* dilanjutkan untuk menentukan kelompok mana yang berbeda secara signifikan dalam efektivitasnya. Analisis ini memungkinkan penilaian menyeluruh terhadap efek perlakuan selama periode rekrutmen, paparan, dan tindak lanjut pengumpulan data.

HASIL

Hasil penelitian ini menggambarkan temuan utama terkait efektivitas nanoemulsi gel daun sirih hijau dalam mengurangi ketebalan biofilm *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini dilakukan dengan membandingkan beberapa kelompok perlakuan yang terdiri dari konsentrasi nanoemulsi gel daun sirih hijau 30%, 40%, 50%, kontrol positif (gel metronidazole), dan kontrol negatif (aquades). Pengukuran dilakukan menggunakan

ELISA-reader pada panjang gelombang 540 nm setelah inkubasi dan pewarnaan crystal violet 1%.

Tabel 1. Hasil rerata optical density dan standar deviasi

Kelompok	n	Rerata
Aquadest	5	3,631± 0,067
Konsentrasi 30%	5	3,478± 0,038
Konsentrasi 40%	5	3,352± 0,646
Konsentrasi 50%	5	2,732± 0,674
Gel <i>metronidazole</i>	5	0,523± 0,174

Tabel 1 menunjukkan hasil rerata optical density (OD) dari biofilm *Staphylococcus aureus* pada setiap kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan dengan konsentrasi nanoemulsi gel daun sirih hijau 50% menunjukkan nilai rerata OD terendah yaitu 2,732 dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, yang berarti memiliki efektivitas tertinggi dalam mengurangi ketebalan biofilm dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya.¹⁷ Namun, gel metronidazole sebagai kontrol positif menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan semua konsentrasi nanoemulsi, dengan nilai OD terendah yaitu 0,523. Semakin rendah nilai optical density yang dihasilkan maka semakin efektif kelompok tersebut menurunkan ketebalan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*.¹⁸

Tabel 2. Hasil uji normalitas dan uji homogenitas

Kelompok	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene's Test</i>
	<i>Sig.</i>	
Aquadest	0,384*	0,001
Konsentrasi 30%	0,111*	
Konsentrasi 40%	0,892*	
Konsentrasi 50%	0,160*	
Gel <i>metronidazole</i>	0,169*	

*p>0,05 signifikan

Berdasarkan Tabel 2, hasil uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal (p>0,05). lalu dilanjutkan uji homogenitas dengan uji parametric *One Way Anova* hasil menunjukkan data tidak homogen (p=0,001). Data kemudian dianalisis menggunakan uji *Post Hoc LSD* untuk melihat perbedaan pada setiap kelompok.

Tabel 3. Hasil uji post hoc LSD

Kelompok	Aquadest	Konsentrasi 30%	Konsentrasi 40%	Konsentrasi 50%	Gel <i>metronidazole</i>
Aquadest	-	0,502	0,230	0,001*	0,001*
Konsentrasi 30%	0,502	-	0,582	0,004*	0,001*
Konsentrasi 40%	0,230	0,582	-	0,014*	0,001*
Konsentrasi 50%	0,001*	0,004*	0,014*	-	0,001*
Gel <i>metronidazole</i>	0,001*	0,001*	0,000*	0,001*	-

*p<0,05 signifikan

Berdasarkan Tabel 3, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif (gel metronidazole) dengan semua kelompok konsentrasi nanoemulsi daun sirih hijau. Kelompok perlakuan nanoemulsi gel daun sirih hijau konsentrasi 50% menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan konsentrasi 30% dan 40%.

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengevaluasi efektivitas nanoemulsi gel daun sirih hijau (*Piper betle* L.) pada berbagai konsentrasi (30, 40, dan 50%) terhadap ketebalan biofilm *Staphylococcus aureus*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi nanoemulsi gel daun sirih hijau yang lebih tinggi (50%) memiliki efektivitas yang lebih besar dalam menurunkan ketebalan biofilm dibandingkan dengan konsentrasi yang lebih rendah (30% dan 40%), sebagaimana ditunjukkan oleh nilai rerata *optical density* (OD) yang lebih rendah pada konsentrasi 50% (Tabel 1). Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menemukan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak daun sirih hijau dapat meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.¹¹

Penurunan ketebalan biofilm yang signifikan pada konsentrasi 50% dibandingkan dengan konsentrasi 30% dan 40% dapat dikaitkan dengan peningkatan kandungan senyawa aktif dalam ekstrak daun sirih hijau yang lebih tinggi pada konsentrasi yang lebih tinggi. Senyawa aktif seperti fenol dan turunannya diketahui mampu mengganggu struktur biofilm dengan lebih efektif pada konsentrasi yang lebih tinggi.¹⁹ Namun, kontrol positif menggunakan gel metronidazole tetap menunjukkan nilai OD terendah di antara semua kelompok, menandakan bahwa gel metronidazole lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan biofilm *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan nanoemulsi gel daun sirih hijau pada konsentrasi manapun.²⁰

Gel metronidazole memiliki mekanisme kerja yang spesifik dan kuat dalam menghancurkan DNA bakteri, yang menghasilkan efek bakterisida yang cepat dan efektif.⁴ Sementara itu, mekanisme penghambatan bakteri oleh ekstrak daun sirih hijau melalui penghambatan enzim dan kerusakan membran sel bersifat lebih lambat. Hal ini menjelaskan nanoemulsi gel daun sirih hijau pada konsentrasi 50%, efektivitasnya masih lebih rendah dibandingkan dengan gel metronidazole.²¹

Penelitian ini, tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam efektivitas antara konsentrasi 30% dan 40% dengan kontrol negatif aquades, seperti yang terlihat pada uji *Post Hoc LSD* (Tabel 3). Hal ini mungkin disebabkan oleh kurangnya stabilitas nanoemulsi atau pemisahan fase dalam formulasi gel, yang dapat mengurangi efektivitas senyawa aktif dalam menghambat pembentukan biofilm. Konsentrasi yang lebih rendah mungkin tidak cukup untuk mencapai tingkat penghambatan biofilm yang signifikan, yang mengindikasikan bahwa hanya konsentrasi yang lebih tinggi (50%) yang mendekati dosis efektif yang diperlukan.²⁰

Dalam konteks aplikasi klinis, hasil ini menunjukkan potensi penggunaan nanoemulsi gel daun sirih hijau sebagai agen antimikroba, terutama dalam konsentrasi yang lebih tinggi. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengeksplorasi peningkatan formulasi dan stabilitas nanoemulsi agar lebih efektif.²² Keterbatasan penelitian ini meliputi kesulitan dalam pengaplikasian nanoemulsi gel yang kental ke dalam well-plate, yang dapat mempengaruhi distribusi gel. Saran untuk penelitian selanjutnya adalah meningkatkan metode aplikasi dan mempertimbangkan penggunaan stabilizer untuk memastikan distribusi yang lebih merata dari senyawa aktif pada biofilm. Selain itu, eksplorasi kombinasi nanoemulsi gel dengan agen antimikroba konvensional dapat memberikan efek sinergis yang lebih kuat terhadap biofilm *Staphylococcus aureus*.

SIMPULAN

Formulasi nanoemulsi gel daun sirih hijau dengan konsentrasi 30%, 40%, dan 50% efektif dalam menurunkan ketebalan biofilm *Staphylococcus aureus in vitro*, dengan konsentrasi 50% menunjukkan penurunan paling signifikan dibandingkan konsentrasi lainnya. Implikasi penelitian ini memperkuat bukti ilmiah bahwa tanaman herbal seperti daun sirih hijau dapat menjadi salah satu alternatif untuk menurunkan ketebalan biofilm

bakteri *Staphylococcus aureus* karena memiliki potensi sebagai agen antibakteri yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam bidang farmasi dan kedokteran gigi. Dengan adanya alternatif alami, penggunaan antibiotik sintetis dapat dikurangi, sehingga dapat membantu dalam mengatasi permasalahan resistensi antibiotik yang semakin meningkat.

Kontribusi Penulis: Konseptualisasi, AI, PA; metodologi AI, PA, RP; perangkat lunak ZM; analisis formal RP, penulisan penyusunan draft awal AI, PA, ZM; penyuntingan ZM. Semua penulis telah membaca dan menyetujui versi naskah yang diterbitkan.

Pendanaan: Penelitian ini tidak menerima dana dari pihak luar.

Persetujuan Etik: Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKG UNISSULA, dengan no registrasi : 568/B.1-KEPK/SA-FKG/VI/2024 (tanggal pengesahan : 20 JUNI 2024)

Pernyataan Kesiediaan: bersedia untuk membagikan data yang digunakan dalam penelitian ini kepada pihak yang membutuhkan untuk keperluan atau tujuan akademis lainnya melalui email korespondensi penulis.

Konflik Kepentingan : Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyasari NLPSM, Syahriel D, Haryani IGAD. Plaque control in ceriodontal cisease. Interdental J Ked Gi. 2023;19:55–61. <https://doi.org/10.46862/interdental.v19i1.6093>
- Ainun Nisa M, Widya Oktiani B, Kania Tri Putri D. Efektivitas antibakteri ekstrak daun rambai terhadap pertumbuhan bakteri aggregatibacter actinomycetemcomitans. DENTIN J Ked Gi. 2022;6:153–160.
- Alydrus NL, Khofifah N. Efektifitas antibakteri ekstrak daun sirih hijau (piper betle l) terhadap staphylococcus aureus. INHEALTH: Indo Health J. 2022;1:56–61. <https://doi.org/10.56314/inhealth.v1i1.23>
- Cangara CJ, Thahir H. The Effectiveness of metronidazole gels in the management of periodontal disease. Interdent J Ked Gi. 2024;20:90–95. <https://doi.org/10.46862/interdental.v20i1.8638>
- Afriani J. Pengaruh aplikasi metronidazole sebagai terapi adjuvant paska kuretase pada periodontitis kronis. FKG UMS J. 2022.
- Tilarso DP, Muadifah A, Handaru W, Pratiwi PI, Khusna ML. Aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak daun sirih dan belimbing wuluh dengan metode hidroekstraksi. Chempublish J. 2021;6:63–74.
- Dharmawati IGAA. Ekstrak daun sirih dapat mencegah terbentuknya dental plak dengan menghambat perkembangan bakteri streptococcus mutans. Sangkareangh Mataram J. 2017;3:1–23.
- Azizah M, Lingga LS, Rikmasari Y. Uji aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol daun seledri (apium graviolens l.) dan madu hutan terhadap beberapa bakteri penyebab penyakit kulit. J Penel Sains. 2020;22:379. <https://doi.org/10.56064/jps.v22i1.547>
- Imanto T, Prasetyawan R, Wikantyasning ER. Formulasi dan karakterisasi sediaan nanoemulgel serbuk lidah buaya (aloe vera l.). pharmacon J Farm. Indo. 2019;1:28–37. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v16i1.8114>
- Soegiharto B, Pratiwi R, Erdianto SW. Efektivitas nanoemulsi gel daun pegagan (centella asiatica l.) konsentrasi 25%, 50% dan 75% terhadap ketebalan biofilm bakteri staphylococcus aureus (in vitro). Konstelasi Ilm Mhs Unissula. 2022;110:94–101.
- Khoiriyah H, Firdaus RA, Handayani Y, Hapsari WS. Formulation of nano spray gel bonggol pisang kepok (musa balbisiana colla) formulasi nano spray gel bonggol pisang kepok (musa balbisiana colla). Annu Pharm Conf. 2019;47–53.
- Indratama D, Yenita. Uji efektivitas antibiotik ekstrak daun belimbing wuluh (averrhoa bilimbi l.) terhadap pertumbuhan staphylococcus aureus secara in vitro. J Pandu Husada. 2019;1:61–65. <https://doi.org/10.30596/jph.v1i1.3874>
- Malinda Y, Prisinda D. The antibiotics sensitivity test on staphylococcus and streptococcus from chronic apical abscess. ODONTO Dent J. 2022;9:115–130. <https://doi.org/10.30659/odj.9.1.130-137>
- Hidayat SM, Safitri CINH. Aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak daun sirih hijau dan buah asam jawa terhadap candida albicans secara mikrodilusi. Semin Nas Pendidik Biol dan Saintek. 2020;5:519–526.
- Marfu'ah N, Luthfiana S, Ichwanuddin. Uji potensi antibakteri staphylococcus aureus dari ekstrak etanol daun sirih hijau (piper betle l.) Pharmaceutical J. 2021;5:1–10. <https://doi.org/10.21111/pharmasipha.v5i2.6650>
- Salenda CME, Yamlean PVY, Lolo WA. Pengaruh Konsentrasi basis gel ekstrak etanol daun tapak kuda (Ipomoea pes-caprae (L.) R. Br.) terhadap aktivitas antibakteri pada staphylococcus aureus. PHARMACON J Ilm Farm - UNSRAT. 2018;7:249–256.
- Fitriana NF, Rachmalia N, Mukhlisah I. Review : Aktivitas antibakteri ekstrak daun sirih hijau (piper betle linn .) terhadap bakteri staphylococcus aureus. Farmasi Kes J. 2024;13:32–46.
- Fahrudin, Haedar N, Santosa S, Wahyuni S. Uji kemampuan tumbuh isolat bakteri dari air dan sedimen Sungai Tallo terhadap logam timbal (Pb). J Ilmu Alam Lingkung. 2019;10:58–64.
- Noorshilawati AA, Nurul Asyiqin AHB, Nur Suraya A & Aiza H. Evaluation of antibacterial activity of Piper betle leaf extracts against pathogen of soft rot disease. IOP Conf Ser Earth Environ. Sci. 2023;1182. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1182/1/012049>
- Kwankaew P, Sangkanu S, Mitsuan W, Boonhok R, Lao-On U, Hazel L, et al. Inhibitory and anti-adherent effects of Piper betle L. leaf extract against Acanthamoeba triangularis in co-infection with Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa: A sustainable one-health approach. Vet World. 2024;17:848–862. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.848-862>
- Sadiyah HH, Cahyadi AI, Windria S. Kajian daun sirih hijau (piper betle l) sebagai antibakteri. J Sain Vet. 2022;40:128. <https://doi.org/10.22146/jsv.58745>
- Afifah H, Nurwaini S. Uji aktivitas antijamur gel serbuk lidah buaya (aloe vera l.) berbasis carbopol 934 terhadap candida albicans dan trichophyton mentagrophytes. Pharmacon J Farm Indo. 2019;15:42–51. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v15i2.765>