BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gigi dan mulut merupakan bagian tubuh yang dipelihara kesehatannya. Pada kenyataannya, kesehatan gigi dan mulut masyarakat Indonesia masih jauh dari harapan. Menurut data yang bersumber dari World Health Organization (WHO) dalam The World Oral Health Report menunjukkan bahwa 90% penduduk di Indonesia menderita penyakit gigi dan mulut, di mana salah satu penyakit yang banyak dialami oleh masyarakat Indonesia ialah karies gigi. Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2013 menunjukkan bahwa presentase masalah kesehatan gigi dan mulut yang dimiliki masyarakat Indonesia, yang diukur melalui pengamatan *Decayed Missing Filled Teeth* (DMF-T) untuk rata-rata, adalah sebesar 25,9%, dan rata-rata sebesar 31,6% dimiliki oleh masyarakat dari provinsi Sulawesi Utara sehingga menempatkan provinsi tersebut berada di urutan kelima dari 34 provinsi di Indonesia yang mempunyai masalah kesehatan gigi dan mulut (Anggow, Mintjelungan, dan Anindita, 2017).

Karies gigi adalah kerusakan pada email gigi yang disebabkan oleh terjadinya demineralisasi oleh asam yang dihasilkan dari bakteri yang melekat pada gigi membentuk plak. Bakteri yang menjadi penyebab utama karies gigi adalah *Streptococcus mutans*. Selain itu, bakteri lain yang bersifat sebagai flora normal mulut juga menyumbang terjadinya karies gigi bila sistem imun menurun. Kebiasaan tidak menyikat gigi dan berkumur dengan benar, serta konsumsi makanan manis secara terus menerus dapat menyebabkan karies gigi (Yadav and Prakash, 2016; Purwanto dan Pabontong, 2017).

Saat ini, penyebaran dan keparahan dari karies gigi bervariasi di berbagai belahan dunia dan di dalam negara atau wilayah yang sama. Hal ini mempengaruhi 60-90% anak-anak sekolah dan sebagian besar orang dewasa. Karies gigi juga merupakan penyakit gigi yang paling umum pada sebagian negara Asia dan Amerika Latin. Pola prevalensi karies gigi beragam berdasarkan umur, jenis kelamin, ras, status sosial ekonomi, lokasi geografis, kebiasaan makanan dan praktek kebersihan mulut (Yadav and Prakash, 2016). Berdasarkan permasalahan diatas, maka perlu dilakukan upaya untuk mencegah karies gigi berkembang, yaitu seperti menyikat gigi dan berkumur yang benar, mengurangi konsumsi makanan yang mengandung gula, dan lain-lain.

Beberapa tahun terakhir, pemanfaatan bahan alam di bidang kesehatan semakin meningkat dan menjadi perhatian bagi pemerintah. Selain itu, bahan alam yang digunakan sebagai obat dapat mengurangi efek samping dan mempunyai nilai yang ekonomis. Penelitian yang ditujukan untuk mengembangkan bahan alam sebagai obat yang memiliki kemampuan menghambat bakteri juga sudah banyak (Putra, Homentar, dan Wowor, 2017). Salah satu tanaman yang memiliki fungsi sebagai antibakteri adalah tanaman jeruk purut, terutama pada bagian kulitnya.

Jeruk purut merupakan tanaman yang berasal dari genus *Citrus* dengan penampilan buah jeruk purut yang mudah dikenali yaitu bagian kulitnya berkerut. Jeruk purut sendiri memiliki rasa kelat dan agak asin, serta memiliki khasiat sebagai stimulan dan penyegar. Kulit jeruk purut yang selama ini dianggap sebagai limbah, ternyata memiliki manfaat yang sangat baik untuk kesehatan. Kulit jeruk purut mengandung senyawa polifenolik yang bersifat sebagai anti-inflamasi, antimikroba, kardioprotektif, neuroprotektif, anti-adipogenesis, antidiabetes, hepatoprotektif, dan lain-lain. Selain itu, kulit jeruk purut juga mengandung saponin, tanin, triterpenoid dan

minyak atsiri (Susilo, 2010; Irawaty *et al.*, 2014). Senyawa yang diharapkan memberikan aktivitas antibakteri adalah senyawa fenolik dari ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut.

Penelitian antibakteri telah dilakukan dari tiga jenis kulit jeruk (jeruk purut, jeruk nipis, dan jeruk bali) oleh Klangpetch, *et al.* (2016). Hasil uji aktivitas menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dari ekstrak kulit jeruk purut memiliki daya antibakteri lebih besar daripada fraksi etil asetat ekstrak kulit jeruk nipis dan jeruk bali, terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, Hasil penelitian tersebut dibuktikan melalui diameter daya hambat pertumbuhan (DHP) ekstrak kulit jeruk purut yang lebih besar ($22,3 \pm 0,2$ mm), serta kadar hambat minimum (KHM) dan kadar bakterisidal minimum (KBM) yang lebih kecil (KHM dan KBM = 0,4 mg/mL), jika dibandingkan dengan ekstrak kulit jeruk nipis (DHP = $9,7 \pm 0,1$ mm, KHM = 3,1 mg/mL, dan KBM = 6,3 mg/mL) dan ekstrak kulit jeruk bali (DHP = tidak ada inhibisi, KHM = >50 mg/ml, dan KBM = >50 mg/mL) (Klangpetch *et al.*, 2016). Selain itu, telah dilakukan penelitian antibakteri dari ekstrak air daun jeruk purut terhadap *Streptococcus mutans* oleh Koolheat *et al.* (2016). Hasil penelitian menunjukkan bahwa KHM yang diperoleh sebesar 125 mg/mL dan lebih besar dibandingkan dengan pembanding yaitu ampisilin natrium dengan KHM = 0,25 mg/mL dan natrium fluoride dengan KHM = 0,5 mg/mL. (Koolheat *et al.*, 2016). Penelitian antibakteri dari minyak atsiri kulit jeruk purut dilakukan terhadap *Candida albicans* oleh Hovijitra *et al.* (2016). Hasil penelitian menunjukkan bahwa KHM yang diperoleh sebesar 0,781 μ L/mL, sedangkan KFM (Kadar fungisidal minimum) yang diperoleh sebesar 1,563 μ L/mL (Hovijitra, Choonharuangdej, and Srithavaj, 2016). Oleh karena itu, ekstrak kulit jeruk purut dapat dijadikan sebagai kandidat baru untuk antiseptik mulut.

Ekstrak kulit jeruk purut tidak hanya sekedar sebagai antiseptik mulut saja, namun juga ekstrak kulit jeruk purut dapat diaplikasikan pada penderita diabetes. Sebuah penelitian antidiabetes dari famili dan genus yang sama, yaitu ekstrak kulit jeruk (*Citrus sinensis*), dilakukan oleh Muhtadi *et al.* (2015). Ekstrak kulit jeruk dengan dosis 150, 250, dan 500 mg/KgBB diberikan kepada hewan coba tikus yang sudah diinduksi sebelumnya dengan alloxan. Kontrol positif dan negatif disertakan pada uji antidiabetes. Pemberian ekstrak dengan dosis tersebut dilakukan selama 10 hari. Hasil dari percobaan tersebut menunjukkan bahwa dosis 500 mg/KgBB memberikan penurunan kadar gula darah yang lebih besar daripada kedua dosis ekstrak 150 dan 250 mg/KgBB, serta kontrol positifnya (Muhtadi *et al.*, 2015). Kemudian, penelitian antidiabetes ekstrak kulit jeruk purut dilakukan oleh Setyabudi *et al.* (2018) terhadap kulit jeruk purut yang telah diserbukkan dan diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan tiga jenis pelarut yang berbeda polaritas yaitu akuades, etanol, etil asetat, dan heksana, kemudian ditentukan uji daya hambat enzim α -amilase secara *in vitro*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit jeruk purut memiliki daya hambat enzim α -amilase tertinggi, jika dibandingkan dengan ekstrak dengan pelarut air dan etil asetat (Setyabudi *et al.*, 2018).

Walaupun memiliki sifat antibakteri, ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut perlu dilakukan pengembangan bentuk sediaan dari ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut agar dapat diterima oleh pasien, yaitu dengan memformulasikannya menjadi bentuk sediaan tablet hisap. Tablet hisap adalah sediaan padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya sebagai bahan dasar beraroma dan manis yang didesain untuk melarut atau terkikis perlahan di dalam mulut, yang ditunjukkan sebagai antiseptik mulut, mengobati radang tenggorokan dan mengurangi influenza. Tablet hisap tidak hanya tersusun atas bahan aktif saja, melainkan juga tersusun atas bahan

tambahan seperti pada tablet konvensional (pengisi, pengikat, lubrikan, pelincir, disintegran dan penambah rasa), hanya yang membedakan dari tablet biasa adalah tidak digunakannya disintegran dalam formulasi (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Tablet hisap sangat cocok diterapkan dalam memformulasi tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut, karena tablet hisap mudah melarut dalam mulut dan memberi rasa manis sehingga meningkatkan kenyamanan pasien dalam mengonsumsi obat. Selain itu, kandungan flavonoid, senyawa fenolik dan minyak atsiri yang terkandung dalam ekstrak juga bersifat sebagai antiseptik mulut, sehingga dapat mencegah terjadinya karies gigi.

Formula tablet hisap yang memenuhi persyaratan mutu fisik didapat dari komposisi formula yang optimum. Komposisi yang optimum tersebut diperoleh dengan cara optimasi. Optimasi adalah suatu cara yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai suatu rentang faktor-faktor untuk formula dan prosesnya. Komposisi optimum formula dapat diperoleh dari tiga metode yaitu, *trial and error*, *simplex lattice design*, dan *factorial design*. Metode optimasi yang digunakan pada penelitian ini adalah *simplex lattice design*, karena metode ini dapat menentukan formula optimum dengan variasi masing-masing komponen sama dengan satu b (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Pada penelitian ini, dilakukan optimasi kombinasi 2 macam pengisi-pengikat, yaitu mikrokristalin selulosa (MCC) dan *spray dried lactose* (SDL). Optimasi ini bertujuan untuk melihat pengaruh konsentrasi dan perbandingan jumlah antara MCC dan SDL terhadap mutu fisik tablet terutama kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet. MCC memiliki kompaktilitas yang paling baik diantara semua pengisi tablet yang ada dengan konsentrasi lazim 20-90% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). Hal ini disebabkan karena MCC

mengalami deformasi plastik ketika dikompresi dan didukung dengan sifat ikatan antarpartikel yang kuat karena ikatan hidrogen antara gugus hidrogen pada partikel selulosa yang terdeformasi plastik, serta terbentuknya *interlocking* (Bolhuis and de Waard, 2011; Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Pada penelitian ini, MCC yang digunakan adalah jenis Avicel PH 102, karena memiliki sifat alir yang cukup baik. Avicel PH 200 tidak digunakan sebagai pengisi tablet hisap, karena bahan tersebut memiliki sensitivitas lubrikan yang sangat tinggi sebagai akibat dari ukuran partikel yang jauh lebih besar, walaupun sifat alirnya lebih baik dibandingkan Avicel PH 102. Meskipun demikian, kelemahan dari MCC adalah memiliki bobot jenis ruahan yang kecil, yaitu $0,337 \text{ g/cm}^3$, sehingga mempengaruhi bobot tablet dan kekerasan yang dihasilkan jika digunakan tunggal.

Mempertimbangkan dari kelemahan MCC tersebut, MCC perlu dikombinasi dengan bahan pengisi yang dapat menutupi kelemahan dari segi densitas, yaitu SDL. SDL memiliki sifat alir yang paling baik dibandingkan pengisi tablet yang ada dan juga memiliki bobot jenis ruahan yang cukup besar, yaitu $0,62 \text{ g/cm}^3$ dengan konsentrasi lazim 40-50% jika digunakan tunggal (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009; Siregar dan Wikarsa, 2010). SDL terdiri dari α -laktosa monohidrat dan laktosa amorf. α -laktosa monohidrat merupakan bahan yang mengalami fragmentasi ketika dikompresi dan memiliki kompartibilitas buruk, tetapi perilaku kompakstinya berubah dari rapuh menjadi plastik ketika ukuran partikelnya berkurang menjadi $45 \mu\text{m}$ atau dibawahnya. Laktosa amorf yang terkandung pada SDL memiliki peran penting dalam membentuk lapisan ikat pada permukaan partikel. Oleh karena ukuran partikel α -laktosa monohidrat umumnya lebih kecil dari $45 \mu\text{m}$ dan deformasi plastik yang dialami laktosa amorf, SDL mengalami deformasi plastik setelah fragmentasi awal dari partikel sferis tersebut (Bolhuis and de

Ward, 2011). Kombinasi 2 macam pengisi-pengikat dengan perbandingan tertentu perlu dioptimasi untuk mendapatkan komposisi formula yang optimum sehingga menghasilkan tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut yang memenuhi persyaratan.

Selain itu, dalam formula 1 tablet mengandung manitol dan stevia sebagai pemanis pada tablet hisap. Manitol dapat memberikan efek dingin pada mulut, sedangkan stevia memiliki tingkat kemanisan 200-300 kali lebih besar daripada gula. Stevia digunakan dalam formula karena merupakan pemanis yang tidak mengandung kalori, sehingga aman untuk penderita diabetes. Oleh karena itu, kombinasi manitol dan stevia diharapkan dapat memberikan rasa manis dan sensasi dingin di mulut (Goyal, Samsher, and Goyal, 2010; Siregar dan Wikarsa, 2010).

Metode uji antibakteri yang digunakan pada penelitian ini adalah metode mikrodilusi dengan menggunakan 96-well plate. Larutan uji yang digunakan memiliki konsentrasi 10000 µg/mL (baik ekstrak maupun tablet), sedangkan larutan pembanding yang digunakan, yaitu klorheksidin glukonat, memiliki konsentrasi 1000 µg/mL. Pemipetan larutan uji, larutan pembanding, dan media dilakukan sesuai dengan desain pengisian 96-well plate yang telah dibuat. Setelah itu, dilakukan pengenceran berderet dengan pola 1/2, 1/4, 1/8, dan seterusnya hingga sumuran huruf H. Campuran media dan larutan uji pada sumuran huruf H dipipet 100 µL, kemudian dibuang. Setelah itu, sumuran huruf A-H diisi dengan 100 µL suspensi bakteri (setara dengan ½ Mc.Farland I). Kontrol negatif yang dipakai adalah pelarut DMSO 50 µL + media 150 µL dari sumuran huruf A-H, sedangkan kontrol positif yang dipakai adalah media 100 µL + suspensi bakteri 100 µL dari sumuran huruf A-H. Untuk larutan stevia, larutan neusilin, dan larutan pembanding, cara melakukan pengencerannya sama seperti pada larutan uji. Kontrol stevia digunakan pada uji antibakteri untuk mengetahui jumlah stevia yang terdapat

dalam tablet memiliki sifat antibakteri atau tidak, sedangkan kontrol neusilin digunakan pada uji antibakteri untuk mengetahui pengaruh neusilin terhadap hasil uji antibakteri dari ekstrak tersebut. Setelah 24 jam, KHM dan KBM ditentukan melalui alat *microplate reader* dengan melihat *optical density* baik sampel, blangko, maupun pembandingnya dan melalui uji kolorimetri dengan menggunakan garam tetrazolium (TTC).

1.2. Rumusan Permasalahan

1. Bagaimana pengaruh kombinasi Avicel PH 102 dan *Spray Dried Lactose* sebagai pengisi terhadap mutu fisik massa tablet dan tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut?
2. Berapa proporsi optimum antara Avicel PH 102 dan *Spray Dried Lactose* sebagai pengisi tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut?
3. Bagaimana potensi antiseptik tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut terhadap bakteri *Streptococcus mutans* melalui penentuan kadar hambat minimum (KHM) dan kadar bunuh minimum (KBM)?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi Avicel PH 102 dan *Spray Dried Lactose* sebagai campuran pengisi pada terhadap mutu fisik massa tablet dan tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut.
2. Menentukan proporsi optimum antara Avicel PH 102 dan *Spray Dried Lactose* sebagai pengisi tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut.
3. Mengetahui daya antiseptik pada tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut terhadap bakteri *Streptococcus mutans* melalui penentuan kadar hambat minimum (KHM) dan kadar bunuh minimum (KBM).

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Kombinasi Avicel PH 102 dan *Spray Dried Lactose* sebagai, pengisi berpengaruh pada mutu fisik massa tablet dan tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut.
2. Perbandingan Avicel PH 102 dan *Spray Dried Lactose* tertentu merupakan proporsi optimum dapat digunakan sebagai pengisi tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut.
3. Tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut memiliki potensi sebagai antiseptik terhadap bakteri *Streptococcus mutans* melalui penentuan kadar hambat minimum (KHM) dan kadar bunuh minimum (KBM).

1.5. Manfaat Penelitian

1. Membantu pengembangan formulasi yang menggunakan bahan alam sebagai bahan aktif berkhasiat.
2. Diperoleh formula tablet hisap ekstrak etanol 96% kulit jeruk purut yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet hisap sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan formulasi sediaan bahan alam obat untuk antiseptik mulut.