

**OPTIMASI KOMPOSISI KITOSAN-PATI TAPIOKA SEBAGAI
POLIMER DALAM FORMULA *GINGIVAL MUCOADHESIVE*
*PATCH EKSTRAK AIR DAUN Uncaria gambir Roxb.***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

DEA PALUPI IRANTI

08061181520085

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2019**

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gingivitis berada pada urutan kedua sebagai penyakit gigi dan mulut yang banyak diderita masyarakat di Indonesia setelah karies gigi dengan prevalensi tinggi sebesar 96,58% (Wijaya dkk., 2017). Persatuan Dokter Gigi Indonesia (PDGI) menyatakan bahwa prevalensi gingivitis di seluruh dunia sebesar 75 – 90% (Widyawati, 2010). Gingivitis merupakan lesi inflamasi atau peradangan yang terjadi pada jaringan lunak di daerah sekitar gigi atau jaringan *gingiva* (Neville *et al.*, 2002). Penyakit gingivitis yang tidak dirawat dan dengan tingkat keparahan yang besar dapat berkembang menjadi periodontitis yang menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut secara lokal dan sistemik melalui pembuluh darah (Kasuma, 2014).

Pemanfaatan senyawa aktif bahan alam yang berpotensi dalam pengobatan gingivitis salah satunya adalah gambir dengan kandungan utamanya berupa senyawa polifenol yakni katekin (Aditya dan Ariyanti, 2016). Katekin merupakan senyawa polifenol yang berpotensi sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri. Gambir kualitas super mengandung katekin hingga sebesar 73,3%. Aktivitas antioksidan gambir ditunjukkan dengan kemampuannya dalam mereduksi hidrogen peroksida, superokksida dan radikal hidroksil (Amir *et al.*, 2012). Kemampuan antioksidan gambir ini dapat dimanfaatkan sebagai proteksi pada gigi dan jaringan sekitar terhadap iritan.

Katekin dari gambir juga memiliki kemampuan menghambat bakteri Gram positif. Konsentrasi ekstrak gambir memiliki konsentrasi minimum yang efektif

menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dalam konsentrasi 1% dan waktu kontak 24 jam dengan diameter zona hambat sebesar 21,39 mm (Katu *et al.*, 2016). Bakteri *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri Gram positif yang biasanya ditemukan pada kasus periodontitis apikal kronis (Wang *et al.*, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pitriyah (2016) bahwa pemberian isolat katekin gambir dengan dosis 10 mg/kgBB merupakan dosis optimal paling baik dalam menghambat radang pada telapak kaki tikus karena daya hambatnya sebanding dengan natrium diklofenak 20,56 mg/kgBB. Mekanisme katekin sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase (Heinrich *et al.*, 2004).

Pengobatan gingivitis yang sedang dikembangkan saat ini salah satunya yaitu sediaan *gingival mucoadhesive patch*. Sediaan obat kumur klorheksidin dan sediaan oral gel juga sering digunakan dalam pengobatan gingivitis. Namun, sediaan tersebut memiliki kekurangan yaitu waktu kontak yang relatif singkat menyebabkan penghantaran obat menjadi kurang efektif. Selain itu, pemakaian sediaan obat kumur klorheksidin dengan konsentrasi 0,1% dalam jangka waktu 4 bulan dapat memberikan efek toksik dan menyebabkan pengelupasan membran mukosa mulut serta peningkatan resiko terjadinya kanker mulut (Roth *and* Calmes, 1981). Selain itu sediaan obat kumur juga mengandung alkohol sebesar 5 – 25% yang dapat menyebabkan peningkatan terjadinya resiko kanker rongga mulut bila penggunaanya dilakukan secara terus-menerus dalam jangka panjang (Quinney *et al.*, 2005). Oleh karena itu, diperlukan sebuah desain sediaan farmasi yang mampu memperbaiki kekurangan dari sediaan di atas yakni *patch* mukoadhesif dengan menggunakan bahan alam.

Salah satu jenis *patch* mukoadhesif yang dapat dikembangkan adalah mukoadhesif film hidrogel, dengan mengkombinasikan dua polimer yaitu kitosan dan pati tapioka yang telah dimodifikasi. Kitosan sendiri memiliki polikation bermuatan positif yang mampu menghambat atau menekan pertumbuhan bakteri dan kapang (Thariq dkk., 2016). Selain itu kitosan juga dapat meningkatkan lama perlekatan sediaan pada mukosa bukal dengan cara berikatan dengan musin (Harding, 2006) sehingga cocok dijadikan polimer pada sediaan *patch* untuk pengobatan gingivitis.

Pati tapioka memiliki permeabilitas air yang tinggi karena sifatnya yang hidrofilik (Pareta dan Edirisinghe, 2006). Perbaikan sifat hidrofilik dan higroskopis dari pati dapat dilakukan dengan modifikasi kimia seperti *cross-linking* (Kawijia dkk., 2017). Pati tapioka yang telah di *cross-linking* dengan *sodium tripolyphosphate* (STPP) dapat membentuk ikatan-ikatan (jembatan) baru antar molekul di dalam pati itu sendiri atau diantara molekul pati yang satu dengan molekul pati yang lain (Koswara, 2009) sehingga menyebabkan pati akan lebih sulit untuk dihidrolisis oleh enzim yang ada di mulut. Selain itu, sediaan *patch* ini perlu ditambahkan *plasticizer* yaitu gliserin. Molekul gliserin akan mengganggu kekompakan polimer-polimer bahan dasar dengan menurunkan interaksi intermolekul dan meningkatkan mobilitas polimer (Fatma dkk., 2015) sehingga memperbaiki fleksibilitas dan ekstensibilitas dari sediaan *patch*.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukanlah penelitian mengenai formulasi dan optimasi sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun gambir berbasis polimer kitosan, pati tapioka serta gliserin sebagai *plasticizer* sekaligus *enhancer* untuk mempermudah penetrasi obat ke dalam

membran mukosa bukal. Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan desain faktorial 2^2 pada Design Expert® 10.0 agar dapat melihat pengaruh faktor terhadap lebih dari satu respon dalam satu kali percobaan dan juga dapat melihat pengaruh interaksi antara faktor terhadap respon (Bolton *and* Bon, 2004).

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang tersebut dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polimer terhadap karakterisasi sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb. yang dihasilkan?
2. Berapakah konsentrasi polimer yang menghasilkan formulasi optimum pada sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb.?
3. Bagaimana laju difusi, stabilitas serta waktu mukoadhesif pada formula optimum sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb.?
4. Bagaimana interaksi antara senyawa katekin ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb. dengan polimer dan *plasticizer*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan konsentrasi polimer yang paling berpengaruh terhadap karakterisasi sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb. yang dihasilkan.

2. Menentukan konsentrasi polimer yang menghasilkan formulasi optimum pada sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb.
3. Menentukan laju difusi, stabilitas serta waktu mukoadhesif pada formula optimum sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb.
4. Mengetahui interaksi yang terjadi antara senyawa katekin ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb. dengan polimer dan *plasticizer*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan rujukan dalam pembuatan bentuk sediaan periodontal untuk terapi gingivitis menggunakan senyawa yang berasal dari bahan alam. Selain itu, juga dapat dijadikan sebagai rujukan dalam menentukan konsentrasi atau formula optimum polimer kitosan dan pati tapioka terkait pelepasan atau laju difusi senyawa aktif, serta pengembangan *gingival mucoadhesive patch* dari ekstrak air daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai bentuk inovasi dari sediaan periodontal yang dapat digunakan dalam terapi pengobatan gingivitis.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditya, M. & Ariyanti, P.R. 2016, Manfaat gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai antioksidan, *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Lampung*, **3(5)**: 129 – 133.
- Albandar, J. & Rams, T. 2002, Global epidemiology of periodontal disease: An overview, *J Periodontol* **2000**, **29**: 153 – 176.
- Alfiliatiningsih, T. 2016, ‘Optimasi kombinasi hidroksil propil metil selulosa dan carbopol dalam sediaan buccal film simvastatin menggunakan desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- Amin, N.A. 2013, ‘Pengaruh suhu fosforilasi terhadap sifat fisikokimia pati tapioka termodifikasi’, *Skripsi*, S.T.P., Jurusan Teknologi Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Hasanuddin, Indonesia.
- Amir, M., Mujeeb, M., Khan, A., Ashraf, K., Sharma, D. & Aqil, M. 2012, Phytochemical analysis and *in vitro* antioxidant activity of *Uncaria gambir*, *International Journal of Green Pharmacy*: 67 – 72.
- Amoes, Z.I., Triputranto, A., Rusmandana, B. & Ngudiwaluyo, S. 2004, *Teknologi pasca panen gambir*, BBPT Press, Jakarta, Indonesia.
- Amstrong, N.A. 2006, *Pharmaceutical experimental design and interpretation*, 2nd edition, Taylor & Francis Group, University of Cardiff, UK.
- Angela, A. 2005, Pencegahan primer pada anak yang beresiko karies tinggi, *Maj Ked Gigi (Dent J)*, **38(3)**: 130 – 134.
- Anggraini, T., Tai, A., Yoshino, T. & Itani, T. 2011, Antioxidative activity and catechin content of four kinds of *Uncaria gambir* extract from West Sumatra Indonesia, *African J of Biochem Res*, **5(1)**: 33 – 38.
- Astutiningsih, C., Setyani, W. & Hindratna, H. 2014, Uji daya antibakteri dan identifikasi isolat senyawa katekin dari daun teh (*Camellia sinensis* L. Var Assamica), *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **11(2)**: 50 – 57.
- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical statistic practical and clinical applications*, 4th edition, Marcel Dekker Inc, New York, USA.
- BPOM RI. 2013, *Peraturan kepala badan pengawas obat dan makanan republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2013 tentang batas maksimum penggunaan bahan tambahan pangan pengatur keasaman*, Jakarta, Indonesia.

- Caudhari, V., Sarode, S., Sathe, S. & Vadnere, G. 2014, Mucoadhesive buccal drug delivery system: A review, *An International Journal of Pharmaceutical Science*, **5(2)**: 142 – 162.
- Chapple, I.L.C. 1996, Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal disease, *Clin Mol Pathol*, **49(5)**: 247 – 255.
- Charvalho, F.C., Bruschi, M.L., Evangelista, R.C. & Gremiao, M.P.D. 2010, Mucoadhesive drug delivery systems, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, **46(1)**: 1 – 17.
- Chaudhary, A. 2012, Designing and evaluation of mucoadhesive buccal films of diltiazem hydrochloride, *Int J Pharm and Med Sci*, **1(3)**: 212.
- Chetan, A., Kishor, S. & Sanjay C. 2014, Study on self nano emulsifying drug delivery system of poorly water soluble drug rosuvastatin calcium, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **3(4)**: 2137 – 2151.
- Coates, J, 2006, *Interpretation of infrared spectra: A practical approach*, John Wiley & Son, Newtown, Connecticut, USA.
- Cope, G. 2011, Gingivitis: Symptoms, causes and treatment, *J Dental Nursing*, **7(8)**: 436 – 439.
- Dalimunthe, S.H. 2008, *Periodonsia*, Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Depkes RI. 2000, *Inventaris tanaman obat Indonesia*, jilid ke-2, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Deshmane, S.V., Madhuri, A.C., Anil, V.C., Unmesh, M.J. & Kailash, R.B. 2009, Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl, *Int J Pharm Sci*, **1(1)**: 216 – 229.
- Deshmane, S., Joshi, U., Channawar, M., Biyani, K. & Chandewar, A. 2010, Design and characterization of cabopol-HPMC-ethyl cellulose based buccal compact containing propanolol HCl, *Indan J.Pharm. Educ. Res*, **44(3)**: 253 – 258.
- Dewi, K. 2008, Pengaruh ekstrak teh hijau (*Camelia sinensis* var. Assamica) terhadap penurunan berat badan, kadar trigliserida dan kolesterol total pada tikus jantan galur Wistar, *Jurnal Kedokteran Maranatha*, **7(2)**: 1 – 10.
- Ditjen POM. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, edisi ke-1, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.

- Fatma., Malaka, R. & Taufik, M. 2015, Karakteristik edible film berbahan whey dangke dan agar dengan menggunakan gliserol dengan persentase berbeda, *Jurnal Ilmu dan Teknologi Peternakan*, **4(2)**: 63 – 69.
- Fine, D.H. 1995, Chemical agents to prevent and regulate plaque development, *Periodontol*, **8**: 87 – 107.
- Gandhi, M. & Pandey, P. 2010, Chitosan as potential carrier for bioadhesive drug delivery system, *J Natura Conscientia*, **1(3)**: 223 – 226.
- George, J., Shoba, R. & Flemingson, J. 2013, Folic acid: A positive influence on periodontal tissues during health and disease, *International Journal of Health & Allied Science*, **2(3)**: 142 – 145.
- Gerhard, L. 2014, Advanced in chemistry and bioactivity of the genus *Uncaria*, *Phytotheraphy Research*, **4(18)**: 74 – 259.
- Gocho, H., Shimizu, H., Tanioka, A., Chou, T.J. & Nakajima, T. 2000, Effect of polymer chain end on sorption isotherm of water by chitosan, *Carbohydrate Polymers*, **41(1)**: 87 – 90.
- Goewin, A. 2008, *Sistem penghantaran obat pelepasan terkendali*, Penerbit Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Hanpin, L. & Stephen, W.H. 2013, Plasticizer effects on physical-mechanical properties of solvent cast Soluplus® films, *AAPS PharmSciTech*, **14(3)**: 903 – 910.
- Harding, S.E. 2006, Trends in mucoadhesive analysis, *Trends Food Sci Tech*, **17**: 255 – 262.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S. & Williamson, E.M. 2004, *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*, 1st edition, Churchill Livingstone Elsevier, Hungary.
- Herijulianti, S., Megananda, H.P. & Nurjanah, N. 2009, *Ilmu pencegahan penyakit jaringan keras dan jaringan pendukung gigi*, Jurusan Kedokteran Gigi Poltekkes Depkes, Bandung, Indonesia.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartemental modelling approach of floating-mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharma Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Ismail, A.S., Mohamed, S.A., Darwish & Eid, A.I. 2016, Synthesis and characterization of hydrophilic chitosan-polyvinyl acetate blends and their

- sorption performance in binary methanol-water mixture, *Egyptian Journal of Petroleum*, **30**: 1 – 6.
- Jang, M., Jeong, S.W., Cho, S.K., Ahn, K.S., Lee, J.H. & Yang, D.C. 2014, Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of guava (*Psidium guajava* L.) leaves in vitro and in vivo, *Journal of Medicinal Foods*, **17(6)**: 678 – 85.
- Junaedi. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi eksipien koproses karagenan (Kappa dan Jota) dengan pregelatinisasi pati singkong propionat sebagai eksipien dalam sediaan tablet mengapung famotidin’, *Tesis*, M.Farm., Magister Ilmu Kefarmasian, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Kasuma, N. 2014, Efektivitas propolis toothpaste sebagai initial therapy pada mild gingivitis, *Jurnal Sains dan Teknologi*, **1(1)**: 89 – 94.
- Katu, H., Sumintarti., Mattulada, I.K., Samad, R., Hatta, M. & As’ad, S. 2016, Inhibitory concentration and minimum contact time gambir extract (*Uncaria gambir* Roxb.) against bacterial growth *Enterococcus faecalis*, *IJSBAR*, **3(27)**: 239-246.
- Kaul., Mahima., Surender, V., Aruna, R. & Sapna, S. 2011, An overview on buccal drug delivery system, *Int J Pharm Sci Res*, **4**: 83 – 89.
- Kavitha, M.G.K., Kumar, M.R. & Singh, S. 2011, Novel mucoadhesive polymer-a review, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(8)**: 37 – 42.
- Kawijia., Atmaka, W. & Lestariana, S. 2017, Studi karakteristik pati singkong utuh berbasis *edible film* dengan modifikasi *cross linking* asam sitrat, *Jurnal Teknologi Pertanian*, **18(2)**: 143 – 152.
- Komman, K.S. & Loe, H. 2000, The role of local factor in the etiology of periodontal disease, *Periodontol*, **83**: 89 – 97.
- Koswara, S. 2009, *Teknologi modifikasi pati*, diakses tanggal 01 September 2018, ebookpangan.com.
- Koyi, P. & Arshad, B.K. 2013, Buccal patches: A review, *Int J Pharm Sci Res*, **4**: 83 – 89.
- Kuldeep, V. & Shiv, G.K. 2015, Buccal patches: Novel advancement in mucoadhesive drug delivery system, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, **5(2)**: 727 – 740.

- Kumar, K., Dhawan, N., Sharma, H., Vaidya, S. & Vaidya, B. 2013, Bioadhesive polymers: novel tool for drug delivery, *Artificial cells, Nanomedicine, and Biotechnology an International Journal*, **42(4)**: 274 – 283.
- Loco, J.V., Elskens, M., Croux, C. & Beemaert, H. 2002, Linearity of calibration curves: use and misuse of the correlation coefficient, *Springer-Verlag*, **7**: 281 – 286.
- Loftsson, T., Konradsdottir, F. & Masson, M. 2005, Influence of aqueous diffusion layer from aqueous cyclodextrin solutions through biological membranes, *Int J Pharm*, **61**: 83 – 89.
- Loong, N.C., Basri, M., Fang, L.F., Masoumi, H.R.F., Tripathy, M., Karjiban, R.A., et al. 2014, Comparison of box-behnken and central composite designs in optimization of fullerene loaded palm-based nano-emulsions for cosmeceutical application, *Ind Crop Prod*, **59**: 309 – 317.
- Lucida, H. 2006, *Determination of the ionization constants and the stability of catechin from gambir (Uncaria gambir (Hunter) Roxb)*, ASOPMS 12 International Conference, Padang, Indonesia.
- Lucida, H., Bakhtiar, A. & Putri, A.W. 2007, Formulasi sediaan antiseptik mulut dari katekin gambir, *J Sains Tek Far*, **12(1)**: 1 – 3.
- Madukwe, U.I. 2014, Anatomy of periodontium: A biological basis for radiographic evaluation of periradicular pathology, *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*, **6(7)**: 70 – 76.
- Maharani, Y., Hamzah, F. & Rahmayuni, 2017, Pengaruh perlakuan sodium tripolyphosphate (STPP) pada pati sagu termodifikasi terhadap ketebalan, transparansi dan laju perpindahan uap air edible film, *Jom Faperta*, **4(2)**: 1 – 11.
- Manson, J.D. & Eley, B.M. 1993, *Buku ajar periodonti*, Hipokrates, Jakarta, Indonesia.
- Maruanaya, A.M., Marianti, N.W. & Pangemanan, D.H.C. 2015, Gambaran status gingiva menurut kebiasaan menyikat gigi sebelum tidur malam hari pada siswa sekolah dasar negeri 70 Manado, *Journal e-Gigi*, **2(3)**.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif, *Jurnal Kesehatan Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar*, **7(2)**.
- Nakagawa, K., Surassmo, S., Min, S.G. & Choi, M.J. 2012, Stabilization of microcapsules using a freeze-dried gelatin matrix: Aqueous redispersibility and the ingredient activity, *J Food Eng*, **102**: 177 – 188.

Neville, B.W., Damm, D.D. & Allen, C.M. 2002, *Oral pathology clinical pathologic correlations*, 2nd edition, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Nijveldt, R.J., Nood, E.V., Hoon, D., Boelens, P.G., Norren, K.V. & Leeuwen, P. 2001, Flavonoids : A review of probable mechanisms of action and potential applications, *Am J Clin Nutr*, **74**: 25 – 418.

Nurwaini, S., Erin D.R., Wikantyasning & Febrind, C.N.M. 2009, Formulasi patch bukal mukoadhesif propanolol HCl, *Pharmacon*, **10**(2).

Oktari. 2017, ‘Optimasi formula gingival mucoadhesive patch ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb. kombinasi polimer karagen-pati tapioka menggunakan desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

Page, R.C. 1986, Gingivitis, *J Clin Periodontol*, **13**: 345 – 355.

Pambayun, R., Gardjito, M., Sudarmadji, S. & Kuswanto, K.P. 2007, Phenolic content and antibacterial properties of various extracts of gambir (*Uncaria gambir* Roxb.), *Majalah Farmasi Indonesia*, **18**(3): 141 – 146.

Pambayun, R., Gardjito, M., Sudarmadji, S. & Rahayu, K. 2007, Kandungan fenolik ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dan aktivitas antibakterinya, *AGRITECH*, **2**(27): 89 – 94.

Pareta, R. & Edirisinghe, M.J. 2006, A novel method for the preparation of starch film and coatings, *Carbohydrate Polym*, **63**: 425 – 431.

Parivesh, S., Dwivedi, S. & Dwivedi, A. 2010, Design, evaluation, parameters and marketed products of transdermal patches : A review, *J Pharm Res*, **3**(2): 235 – 240.

Patel, D.P., Setty, C.M., Mistry, G.N., Patel, L.S., Patel, T.J., Mistry, P.C., et al. 2009, Development and evaluation of ethyl cellulose-based transdermal films of furosemide for improved in vitro skin permeation, *Pharm Sci Tech*, **10**(2): 437 – 442.

Pitriyah, P. 2016, ‘Uji aktivitas antiinflamasi isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) terhadap udem kaki tikus putih jantan galur *Sparague-dawley* yang diinduksi karagenan’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta, Indonesia.

- Prestiyanti, N.M.I. 2014, ‘Efektifitas berkumur dengan larutan teh rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) mempercepat penyembuhan gingivitis pascakeling’, *Skripsi*, S.Kg., Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Mahasaraswati, Denpasar, Indonesia.
- Quinney, M., Soers, C., Desynder, M., Dekeyser, C., Pauwels, M. & Van, S.D.A. 2005, A 0,05% cetyl pyridinium chloride/0,05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy, *J Clin Periodontal*, **32(4)**: 390 – 400.
- Rahmah, A. 2018, ‘Uji efek inhibitor enzim asetilkolinesterase (AchE) ekstrak air gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) untuk terapi alzheimer’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Roth, G.I. & Calmes, R. 1981, *Oral biology*, The CV Mosby Company, St.Louis, USA.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, Grayslake, USA.
- Roy, S.K., Pal, A., Anis, K., Pramanik. & Prabakhar, B. 2009, Polymers in mucoadhesive drug delivery system: A brief note, *Designed Monomers and Polymers*, **12(6)**: 483 – 495.
- Sabarni. 2015, Teknik pembuatan gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) secara tradisional, *Journal of Islamic Science and Technology*, **1(1)**.
- Sagala, J.F., Hartono, R. & Azhar, I. 2000, Potensi pemanfaatan gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) di kecamatan Pergetteng Getteng Sengkut, Kabupaten Pakpak Barat, Provinsi Sumatera Utara, *Jurnal Program Studi Kehutanan Fakultas Pertanian Universitas Sumatera Utara*.
- Santoso, H. 2009, ‘Analisis korelasi berdasarkan koefisien kontigensi menurut cramer dan simulasinya’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Semarang, Indonesia.
- Saraswathi, B., Balaji, A. & Umashankar, M.S. 2013, Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates, *International Jurnal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5(3)**: 423 – 430.
- Sari, G.P. 2010, ‘Uji efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak kering air gambir secara *in vivo*’, *Skripsi*, S.Farm., Program Stusi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.

- Setiani, W., Sudiarti, T. & Rahmidar, L. 2013, Preparasi dan karakteristik edible film dari poliblend pati sukun-kitosan, *Valensi*, **3(2)**: 100 – 109.
- Shargel, L., WuPong, S. & Yu, A. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, Edisi ke-5, diterjemahkan dari Bahasa fasich oleh Budi Suprapti, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Shravan, K., Murali, K., Nagaraju, T., Gowthami, R. & Rajashekhar, M. 2012, Comprehensive review on buccal delivery, *Int J Pharm*, **2(1)**: 205 – 217.
- Singh, S., Mohan, G. & Sunil, B.B. 2013, A review on in vitro-in vivo mucoadhesive strength assesment, *PhTechMed*, **2(1)**: 223.
- Siswanto, R. 2013, ‘Sintesis dan karakterisasi kitosan-alginat sebagai kandidat membran pada aplikasi hemodialisa’, *Skripsi*, S.T., Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Sjohaei, A.H., 1998, Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review, *J Pharm Pharma Sci*, **1(1)**: 22.
- Stat-Ease Inc. 2016, *Handbook of experimenters*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Stephen, J.M. 1995, *Food polysacharides and their application a science of monograph, textbook and reference book*, Morcel Dekker Inc., New York, USA.
- Stephen, J.M. 2018, *Gingivitis*, diakses tanggal 01 September 2018, <https://emedicine.medscape.com/article/763801-overview>.
- Suwandi, T. 2012, ‘Pengembangan potensi antibakteri kelopak bunga *Hibiscus sabdariffa* L. (rosela) terhadap *Streptococcus sanguinis* penginduksi gingivitis menuju obat herbal terstandar’, *Tesis*, Sp. Perio., Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Tang, X. & Alavi, S. 2011, Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability, *Carbohydr Polym*, **85**: 7 – 16.
- Thariq, M.R.A., Fadli, A., Rahmat, A. & Handayani, R. 2016, *Pengembangan kitosan terkini pada berbagai aplikasi kehidupan : Review*, Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia.

- Tiara, A. 2017, ‘Formulasi dan optimasi gingival patch mukoadhesif ekstrak etil asetat daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dengan kombinasi polimer kitosan-PVA menggunakan desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- USP Convention. 2007, United states of pharmacopeia national formulary, twinbrook parkway, *United States Pharmacopeial Convention*, 7(8): 436 – 439.
- Wahyudi. 2009, ‘Karakterisasi pati ubi kayu (*Manihot esculenta* Crantz.) varietas mentega untuk pembuatan *edible film* dengan penambahan *sodium tripolyphosphate* (STTP),’ *Skripsi*, S.P., Program Studi Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Wang, Q.Q., Cheng-Fei, Z., Chun-Hung, C. & Xiao-Fei, Z. 2012, Prevalence of *Enterococcus faecalis* in saliva and filled root canals of teeth associated of apical periodontitis, *International Journal of Oral Science*, 1 – 5.
- Whistler, K.D. & Smart, I.C. 1967, *Starch Chemistry and Technology*, Academic Press Inc., New York.
- Wibowo, V.H. 2013, ‘Optimasi komposisi hidroksi propil metil selulosa dan kitosan sebagai sistem floating-mucoadhesive tablet teofilin’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- Widyawati, E. 2010, *Gusi sehat, bayi selamat*, diakses tanggal 16 Februari 2018, <<http://www.go4healthylife.com/article/456/1/gusisehatjaninselamat/page.html.diunduh>>.
- Wijaya, N.P., Ulfah, N. & Krismariono, A. 2017, Keparahan gingivitis pada pasien poligigi puskesmas Mulyorejo tahun 2016 menggunakan gingival index, *Jurnal Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga*.
- Wurzburg, O.B. 1989, *Modified starches: Properties and uses*, CRF, Florida.
- Yogananda, R. & Rakesh, B. 2012, An overview on mucoadhesive buccal patches, *Int J U Pharm Life Sci*, 2(2): 348 – 373.
- Yuliana. 2011, ‘Karakterisasi pragelatinisasi pati singkong fosfat yang dibuat dengan menggunakan natrium tripolifosfat sebagai eksipien dalam sediaan farmasi’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.