

Pengaruh Variasi Konsentrasi *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (*Nicotiana tabaccum L.*) dan Aktivasinya terhadap *Streptococcus mutans*

The Effect of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) Concentration Variation on Physical Stability of Tobacco (Nicotiana tabaccum L.) Extract Gel and Its Activity Against Streptococcus mutans

Kori Yati^{1,2*}, Mahdi Jufri², Misri Gozan³, Mardiasuti⁴, Lusi Putri Dwita¹

¹Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok

³Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, Depok

⁴Dept. Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Depok.

ABSTRAK

Ekstrak tembakau memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri *Streptococcus mutans*. Untuk memaksimalkan pemakaian ekstrak tembakau pada penggunaan topikal sebagai antibakteri maka perlu dibuat suatu sediaan farmasi. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan ekstrak tembakau dalam sediaan gel dengan menggunakan *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) sebagai *gelling agent* serta menguji aktivasinya terhadap *S. mutans*. Gel ekstrak tembakau dibuat dalam 3 formula dengan perbedaan konsentrasi HPMC yaitu, 1,5% (F1), 2% (F2) dan 2,5% (F3). Penelitian diawali dengan pembuatan ekstrak tembakau, kemudian diuji karakteristiknya. Ekstrak yang diperoleh diformulasikan dalam bentuk sediaan gel dan dievaluasi stabilitas fisiknya selama 12 minggu serta diuji aktivitas antibakterinya dengan menggunakan metode difusi. Hasil evaluasi gel ekstrak tembakau menunjukkan bahwa seluruh formula gel ekstrak tembakau stabil selama penyimpanan. Uji aktivitas terhadap *S. mutans* diperoleh diameter hambat berturut-turut pada F1, F2 dan F3, yaitu sebesar 9,07 mm, 19,53 mm, dan 11,57 mm. Pengujian dilanjutkan dengan penentuan potensial relatif F2 dibandingkan terhadap eritromisin. Hasil pengujian didapatkan potensi relatif sebesar $1,2 \times 10^{-2}$ kali dibandingkan eritromisin. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa perbedaan konsentrasi HPMC tidak memberikan perbedaan secara bermakna terhadap stabilitas fisik gel ekstrak tembakau, dengan aktivitas antibakteri terhadap *S. mutans* terbaik didapatkan pada F2.

Kata Kunci : ekstrak tembakau; gel; HPMC; *Streptococcus mutans*

ABSTRACT

Tobacco extract had been proven to have antimicrobial activity against *Streptococcus mutans*. To maximize the use of tobacco extract on topical use as an antibacterial, it could be formulated into a pharmaceutical preparation. This study aimed to formulate tobacco extract in gel preparation by using *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) as a *gelling agent* and to test its activity on *S. mutans*. The tobacco extract gel was prepared in 3 formulas with variations of HPMC concentration of 1.5% (F1), 2% (F2) and 2.5% (F3). The research began with tobacco extraction, then continued with characteristics evaluation. The extract was formulated in gel form and evaluated for 12 weeks of physical stability. Antibacterial activity was tested using the diffusion method. The evaluation results of tobacco extract gel showed that all formulas were stable during 12 weeks storage. Antimicrobial activity against *S. mutans* showed inhibitory diameter of F1, F2 and F3, were 9,07 mm, 19,53 mm, and 11,57 mm respectively. The test was continued by determining the relative potential of F2 compared to erythromycin. The test results showed 1.2×10^{-2} relative potential compare to erythromycin. Based on the results of this study, it can be concluded that HPMC concentration difference did not give significant difference to the physical stability of tobacco gel, with the best antibacterial activity on *S. mutans* obtained from F2.

Keywords : tembakau extract; gel; HPMC; *Streptococcus mutans*

ARTICLE HISTORY

Received: June 2018

Revised: August 2018

Accepted: October 2018

*Corresponding author
Email : koriyati@uhamka.ac.id

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara penghasil tembakau yang besar, dengan sekitar 200 juta kilogram tembakau yang diproduksi tiap tahunnya. Lebih dari 100 jenis tembakau dihasilkan di Indonesia, tersebar dari pulau Sumatera, Jawa, Bali sampai Nusa Tenggara, di Indonesia.

Beberapa penelitian melaporkan manfaat tembakau sebagai insektisida penggerek batang padi (Susilowati, 2006), insektisida nabati pembunuh *Aedes sp* (Listiyati et al., 2012), insektisida kutu daun tanaman cabai (Selviana M. I. Tigauw, 2015), sebagai repellent (Jufri et al., 2016), sebagai antimikroba mulut terhadap bakteri *S. mutans*, *P. gingivalis*, dan jamur *C. albicans* (Fatimah et al., 2016), antibakteri terhadap bakteri *S. aureus*, *E.coli*, *Mycobacterium phlei*, dan *Viridians streptococci* (Pavia et al., 2000), terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli* (Puspita, 2011), terhadap jamur *Trichoderma harzianum* (Rinez et al., 2012), terhadap *Aspergillus niger* (Fauzantoro et al., 2017). Dilaporkan juga salah satu analog nikotin mempunyai daya hambat minimum terhadap *M. Tuberculosis* (Gandhi et al., 2016).

Untuk memaksimalkan manfaat ekstrak tembakau pada penggunaan topikal sebagai antibakteri maka perlu dibuat suatu sediaan farmasi agar masyarakat lebih praktis dan efisien dalam penggunaan. Sampai saat ini belum ada sediaan farmasi ekstrak tembakau yang dibuat dalam bentuk gel, maka perlu dikembangkan suatu formula gel untuk mengobati penyakit tersebut. Gel merupakan sistem semi padat yang terdiri dari suspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar terpenetrasi oleh suatu cairan (Depkes RI, 1995). Sediaan gel disukai konsumen/ pasien karena mudah digunakan, mudah mengering membentuk lapisan film sehingga mudah dicuci dan memberikan rasa dingin di kulit (Mansjoer, 2000). Untuk memformulasi sediaan gel yang baik, komponen *gelling agent* merupakan faktor kritis yang dapat mempengaruhi sifat fisika gel yang dihasilkan. HPMC merupakan *gelling agent* semi sintetik turunan selulosa yang tahan terhadap fenol, stabil pada pH 3-11, dapat membentuk gel yang jernih, bersifat netral serta memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang (Rowe et al., 2009). Selain itu HPMC memiliki daya mengembang yang baik dalam air sehingga merupakan bahan pembentuk hidrogel yang baik.

Uji stabilitas fisik merupakan uji yang harus dilakukan untuk menjamin kualitas sediaan secara fisika selama penyimpanan. Ketidakstabilan fisika dari sediaan gel ditandai dengan adanya perubahan organoleptis seperti perubahan warna, timbul bau, perubahan atau

pemisahan fase, perubahan konsistensi, terbentuknya gas dan perubahan fisik lainnya. Uji stabilitas dipercepat dilakukan untuk menilai kestabilan suatu sediaan farmasetika dalam waktu yang singkat.

Berdasarkan latar belakang tersebut, untuk meningkatkan manfaat daun tembakau, maka perlu dilakukan ekstraksi senyawa antimikroba daun tembakau, pembuatan dan pengujian sediaan gel ekstrak daun tembakau menggunakan HPMC sebagai *gelling agent* dan pengujian aktifitasnya sebagai antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*.

METODE

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: timbangan analitik, alat-alat gelas, piknometer, pH meter, viskometer *Brookfield* tipe LVDV-E, inkubator, mikropipet, LAF, oven, lemari pendingin, *Centrifuge*, *manetic heating stirrer*, kertas cakram dan jangka sorong. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak tembakau, nipagin, HPMC, Propilenglikol, *Aqua destillata*, Dimetil sulfoksida (DMSO), bakteri *Streptococcus mutans*, *Tryptic Soy Agar (TSA)*, *Sabouraud Dextrose Agar (SDA)*, dan gigaskrin.

Prosedur Penelitian

Pengumpulan dan Penyediaan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak tembakau, nipagin, HPMC, Propilenglikol, *Aqua destillata*, DMSO, bakteri *Streptococcus mutans*, TSA dengan *sheep blood* 5%, jamur pada kultur SDA, gigaskrin.

Pembuatan Ekstrak Daun Tembakau

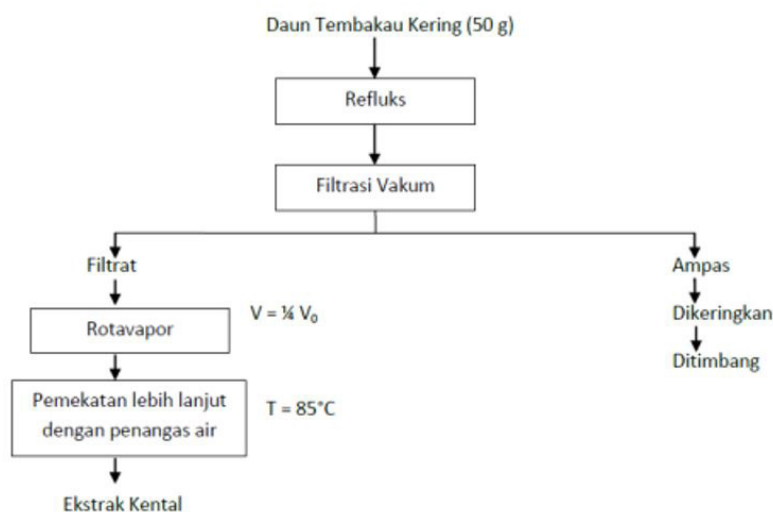
Daun tembakau jenis virginia diperoleh dari Ponorogo, Jawa Timur. Ekstrak tembakau dibuat dengan metode refluks. Langkah kerja pembuatan ekstrak tembakau dapat dilihat pada Gambar 1.

Karakterisasi Ekstrak Tembakau

Alkaloid. Sampel 0,5 mL ditambahkan 1-2 mL HCl 2 N, kemudian ditambahkan 9 mL aquadest, dipanaskan lalu didinginkan dan disaring. Filtrat yang didapat dibagi menjadi 2 tabung. Filtrat pada tabung pertama ditambahkan 1-2 tetes pereaksi Bouchardat. Filtrat pada tabung kedua ditambahkan 1-2 tetes pereaksi Meyer.

Flavonoid. Sampel 0,5 mL ditambahkan 1-2 mL etanol 95%, kemudian dipanaskan lalu disaring. Filtrat yang didapat ditambahkan HCl dan Mg (1:1).

Saponin. Sampel 0,5 mL ditambahkan 10 mL air panas, kemudian didinginkan dan dikocok dengan kuat, lalu ditambah 1 tetes HCl 2 N.



Gambar 1. Bagan pembuatan ekstrak tembakau (Fauzantoro, 2017)

Tanin. Sampel 0,5 mL ditambahkan 10 mL aquadest, kemudian dipanaskan lalu didinginkan dan disaring. Filtrat yang diperoleh ditambahkan 1 tetes FeCl₃.

Triterpenoid dan steroid. Sampel 0,5 mL ditambahkan 5 mL etanol 95%, kemudian dipanaskan selama 25 menit lalu didinginkan dan disaring. Filtrat yang diperoleh diuapkan dan ditambahkan 3 tetes eter, lalu ditambahkan 3 tetes asam asetat anhidrat, kemudian ditambahkan 1 tetes H₂SO₄ pekat.

Formulasi Gel Ekstrak Tembakau

Formula gel ekstrak tembakau dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula gel ekstrak tembakau

Bahan	F1(%)	F2 (%)	F3 (%)
Ekstrak Tembakau	2	2	2
HPMC	1,5	2	2,5
Propilenglikol	15	15	15
Nipagin	0,18	0,18	0,18
Aquadest ad	100	100	100

Pembuatan Gel

Basis gel dibuat dengan mendispersikan HPMC dalam Aqua destillata yang bersuhu 80-90 °C, kemudian digerus hingga terbentuk dispersi yang homogen. Metilparaben dilarutkan dalam propilenglikol, kemudian ekstrak tembakau ditambahkan ke dalam larutan metilparaben tersebut (campuran 1). Campuran 1 ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam basis gel HPMC disertai dengan pengadukan hingga homogen. Setelah itu dilakukan evaluasi stabilitas fisik basis gel.

Evaluasi

Organoleptis. Meliputi pengamatan terhadap bentuk, warna dan bau pada suhu kamar. Bentuk dilihat dari

sediaan yang mampu mengalir dalam wadah. Warna dilihat dengan latar belakang kertas putih disertai penerangan lampu. Bau dicium dengan cara dikibaskan diatas sediaan yang telah jadi.

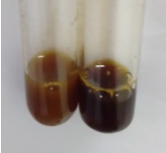
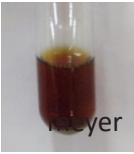
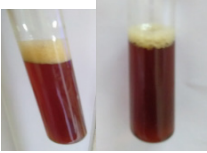
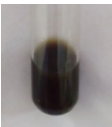

Pengukuran pH. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter, pada suhu kamar. Sebelum digunakan, elektroda pH meter dicuci dan dibilas dengan air suling kemudian dikeringkan. Alat dikalibrasi dengan menggunakan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Diulangi sebanyak tiga kali (Depkes RI, 1995).

Uji homogenitas. Dilakukan dengan cara mengoleskan 0,1 g sediaan gel pada lempeng kaca transparan dan diamati homogenitasnya. Sediaan uji harus menunjukkan susunan yang homogen, ditunjukkan dengan tidak terdapatnya butiran-butiran kasar di atas gelas objek tersebut. Pengujian dilakukan selama 6 minggu (Voigt, 1984).

Uji daya lekat. Pengujian daya lekat dilakukan dengan cara menimbang 1 g gel, kemudian diratakan pada salah satu gelas objek dan ditutup dengan gelas objek lain sampai kedua plat menyatu. Pasangan gelas objek tersebut ditekan dengan beban seberat 1000 g selama 5 menit, kemudian dipasang pada alat uji daya lekat, secara bersamaan dicatat waktu yang dibutuhkan kedua plat untuk saling lepas. Pengujian dilakukan selama 6 minggu (Allen, 1998).

Uji daya sebar. Sebanyak 1 gram sediaan gel diletakkan dengan hati-hati di atas kaca berukuran 20x20 cm, dan diberikan pemberat 125 gram diatasnya, kemudian diukur diameter yang terbentuk setelah 1 menit (Niyogi et al., 2012). Daya sebar 5-7 cm menandakan konsistensi sediaan semisolid yang nyaman digunakan. Pengujian dilakukan selama 6 minggu (Garg et al., 2002).

Tabel 2. Hasil Karakterisasi Ekstrak Tembakau

Kandungan Kimia	Hasil	Gambar
Alkaloid	Terbentuk endapan cokelat hitam pada tabung 1	
	Terbentuk endapan putih atau kuning pada tabung 2	
Flavonoid	Terbentuk warna merah, kuning atau jingga	 Mayer bouchardat
Saponin	Terbentuk buih setinggi ± 3 cm setelah dikocok	
	Setelah penambahan HCl buih tidak hilang	
Tanin	Terbentuk warna hijau sampai biru atau hitam	 + HCl
Triterpenoid dan Steroid	Terbentuk warna merah atau ungu menunjukkan triterpenoid	
	Terbentuk warna hijau menunjukkan steroid	

Metode freeze thaw. Siklus pemisahan fase dengan metode *freeze thaw* pada sediaan gel dilakukan pada 6 siklus untuk tiap formula. Setiap siklus diamati setelah 48 jam penyimpanan pada suhu 4 °C dan 48 jam setelah pada suhu 45 °C selama 24 hari. Setiap siklus diamati apakah terjadi pemisahan fase atau tidak pada gel (Lachman *et al.*, 1994).

Uji viskositas. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan viskometer *Brookfield* tipe LVDV-E dengan spindle dan kecepatan yang sesuai. Gel dimasukkan ke dalam gelas *beaker* sampai mencapai volume 500 mL, pasang spindel hingga batas yang ditentukan.

Evaluasi sediaan secara mikrobiologi

Pembuatan suspensi *Streptococcus mutans*. Biakan murni *S.mutans* diambil menggunakan ose steril kemudian disuspensikan ke dalam 10 mL aquadest steril sampai didapatkan kekeruhan yang setara dengan standar mcfarland 3.

Uji difusi cakram. Pengujian aktivitas antimikroba dilakukan terhadap ekstrak, gel F1, F2 dan F3 menggunakan metode difusi cakram. Suspensi *Streptococcus mutans* sebanyak 0.1 mL diinokulasi sebanyak pada media kultur TSA dengan *sheep blood* 5% di cawan petri dan diratakan menggunakan *drugelsky*. Kertas cakram yang sudah direndam ekstrak, gel F1, F2 dan F3 dimasukkan dalam petri secara aseptis dan di inkubasi selama 24 pada suhu 37°C. Kemudian diameter zona hambat diukur menggunakan jangka sorong.

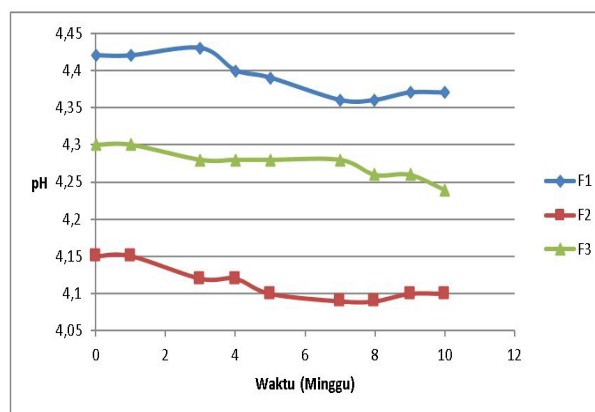
Uji potensial relatif. Formula terbaik dari uji antimikroba diencerkan hingga didapatkan konsentrasi ekstrak 2000 µg/mL, 200 µg/mL, 20 µg/mL dan 2 µg/mL sedangkan kontrol positif (eritromisin) di buat konsentrasi 5 µg/mL, 20 µg/mL, 30 µg/mL. Pengujian dilakukan menggunakan metode difusi cakram. Hasil zona hambat masing-masing zat uji di buat kurva regresi linear dan dihitung nilai potensial relatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil karakterisasi ekstrak tembakau. Ekstrak tembakau dibuat dengan metode refluks (Fauzantoro *et al.*, 2017). Ekstrak tembakau yang telah didapat, diidentifikasi kandungan kimianya secara kualitatif. Dari hasil skrining fitokimia, membuktikan bahwa ekstrak tembakau positif mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, triterpenoid dan steroid. Hasil karakterisasi ekstrak tembakau dapat dilihat pada Tabel 2.

Uji organoleptis. Berdasarkan hasil uji organoleptis selama 12 minggu menunjukkan bahwa pada minggu ke nol hingga minggu ke dua belas, gel tidak mengalami perubahan, baik dari segi bentuk, bau dan warna. Hal ini menunjukkan bahwa gel yang terbentuk stabil selama penyimpanan. Gel disimpan dalam wadah tertutup rapat dan pada suhu kamar yang tetap, sehingga gel stabil dan tidak dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada Tabel 3.

Uji pH. Pengukuran pH dilakukan untuk mengetahui pH sediaan dan memantau nilai pH selama penyimpanan. pH yang dihasilkan dari gel ekstrak tembakau selama 12 minggu berkisar antara adalah 4.07-4.42. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh formula gel ekstrak tembakau memiliki pH yang sama dengan pH kulit karena berada pada rentang pH 4-6,5 (Yosipovitch *et al.*, 2003). Pada kisaran pH tersebut diharapkan sediaan gel ekstrak tembakau tidak mengiritasi kulit karena sediaan yang terlalu asam atau basa akan merusak mantel kulit yang menyebabkan kulit tidak terlindung terhadap mikroorganisme. Hasil uji daya sebar dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Grafik Evaluasi pH Gel Ekstrak Tembakau

Hasil evaluasi pH sediaan dianalisa secara statistik menggunakan Two Way ANOVA. Dari hasil analisa uji deskriptif, didapatkan nilai sig sebesar 0,011 (<0,05), hal ini menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Lalu, dari hasil analisa Levene’s didapatkan nilai sig sebesar 0,000 (<0,05), hal ini menunjukkan bahwa data tidak homogen. Selanjutnya, analisa Kruskall Wallis dilakukan terhadap data yang tidak terdistribusi normal dan tidak homogen tersebut, dan didapatkan nilai sig sebesar 0,428 (>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari hasil evaluasi pH antar formula.

Uji homogenitas. Berdasarkan hasil uji organoleptis selama 12 minggu menunjukkan bahwa pada minggu ke nol hingga minggu ke dua belas, gel tidak mengalami perubahan homogenitas. Hasil evaluasi homogenitas menunjukan seluruh formula gel ekstrak tembakau tidak terdapat butiran kasar pada sepasang plat kaca.

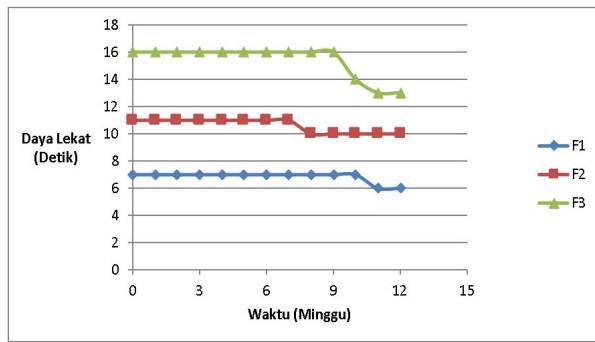
Tabel 3. Uji Organoleptis

Pengamatan	Formula	Minggu Ke-												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Bentuk	F1	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
	F2	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
	F3	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
Bau	F1	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
	F2	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
	F3	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
Warna	F1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	F2	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	F3	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

Keterangan :
 G : Gel
 K : Khas Ekstrak Tembakau
 C : Coklat Tua

Warna yang didapat pun tersebar secara merata. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh bahan yang digunakan bahan tercampur dengan baik.

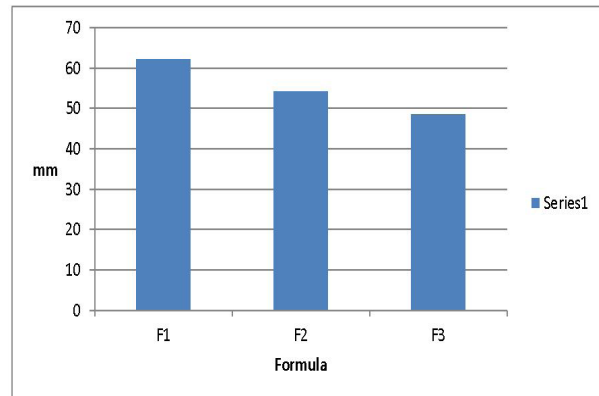
Daya lekat. Daya lekat gel dilakukan untuk mengetahui ikatan antara gel dengan kulit. Semakin tinggi daya lekat gel menunjukkan semakin kuatnya ikatan antara gel dengan kulit sehingga memungkinkan absorpsi obat yang lebih tinggi oleh kulit. Sebaliknya jika ikatan antara gel dengan kulit kurang optimal obat akan mudah terhapus dari kulit. Daya lekat sediaan yang baik adalah tidak kurang dari 4 detik (Nevi, 2006). Hasil evaluasi daya lekat yang didapat yaitu berkisar antara 6 hingga 13 detik. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak tembakau yang dihasilkan mampu melekat dengan baik pada kulit. Hasil uji daya lekat dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil Evaluasi Daya Lekat Gel Ekstrak Tembakau

Hasil evaluasi daya lekat sediaan dianalisa secara statistik menggunakan Two Way ANOVA. Dari hasil analisa uji deskriptif, didapatkan nilai sig sebesar 0,000 ($<0,05$), hal ini menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Lalu, dari hasil analisa Levene's didapatkan nilai sig sebesar 0,000 ($<0,05$), hal ini menunjukkan bahwa data tidak homogen. Selanjutnya, analisa Kruskal Wallis dilakukan terhadap data yang tidak terdistribusi normal dan tidak homogen tersebut, dan didapatkan nilai sig sebesar 0,926 ($>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari hasil evaluasi daya lekat antar formula.

Daya sebar. Uji daya sebar dilakukan untuk menjamin bahwa sediaan semisolid mampu menyebar dengan mudah tanpa tekanan yang berarti sehingga mudah dioleskan tanpa menimbulkan rasa sakit saat dioleskan untuk menjamin kenyamanan pengguna. Hasil daya sebar sediaan gel yang baik adalah 5-7 cm atau 5,54-6,08 cm (berdasarkan standar SNI). Semakin besar daya sebar sediaan menunjukkan kemampuan zat aktif untuk menyebar dan kontak dengan kulit semakin luas (Sayuti, 2015). Hasil evaluasi daya sebar yang didapat yaitu berkisar antara 52.33-62.33 mm. Hal ini menunjukkan bahwa daya sebar seluruh formula yang diperoleh memenuhi syarat sehingga gel akan menyebar dengan



Gambar 4. Hasil Evaluasi Daya Sebar Gel Ekstrak Tembakau

baik pada saat dioleskan. Hasil uji daya sebar dapat dilihat pada Gambar 4.

Hasil evaluasi daya sebar sediaan dianalisa secara statistik menggunakan One Way ANOVA karena pengukuran daya sebar hanya dilakukan pada minggu pertama. Dari hasil analisa uji deskriptif, didapatkan nilai sig sebesar 0,936 ($>0,05$), hal ini menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Lalu, dari hasil analisa Levene's didapatkan nilai sig sebesar 0,248 ($<0,05$), hal ini menunjukkan bahwa data homogen. Data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen, maka analisa secara statistik dilanjutkan menggunakan ANOVA. Berdasarkan hasil analisa ANOVA, didapatkan nilai sig sebesar 0,000 ($<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari hasil evaluasi daya sebar.

Uji freeze thaw. Uji *freeze-thaw* dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan mengalami pemisahan fase setelah disimpan pada dua suhu yang berbeda yaitu pada suhu 4°C dan 45°C. Pengamatan gel ekstrak tembakau dengan metode *freeze-thaw* dilakukan selama 6 siklus. Berdasarkan hasil pengamatan terlihat bahwa seluruh formula tidak mengalami perubahan tampilan fisik baik dari bentuk, bau dan warna, baik pada suhu 4°C maupun suhu 45°C. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh bahan yang digunakan mampu bercampur dengan baik dan sediaan pun stabil baik dalam penyimpanan suhu rendah, suhu kamar maupun suhu tinggi. Hasil uji *freeze thaw* dapat dilihat pada Tabel 4.

Viskositas. Hasil orientasi evaluasi viskositas menunjukkan bahwa evaluasi ini dilakukan menggunakan spindle no. 7 pada rpm 12. Evaluasi viskositas dilakukan selama 12 minggu. Dari hasil pengukuran menunjukkan bahwa viskositas sediaan gel ekstrak tembakau dari minggu ke nol hingga minggu ke dua belas mengalami peningkatan dan penurunan viskositas. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak tembakau mengalami perubahan kekentalan di setiap minggunya. Perubahan

Tabel 4. Evaluasi Freeze Thaw

Siklus		F1	F2	F3
I	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-
II	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-
III	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-
IV	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-
V	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-
VI	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-
VII	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-
VIII	4°C	-	-	-
	45°C	-	-	-

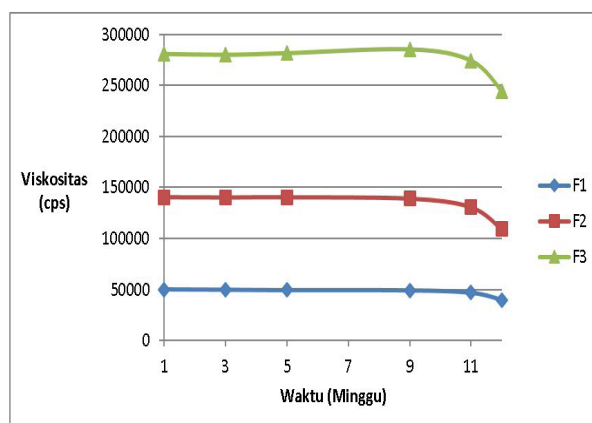
Keterangan :

- + : terjadi pemisahan
- : tidak terjadi pemisahan

tersebut dapat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan penyimpanan, temperature dan cahaya. Hasil evaluasi viskositas dapat dilihat pada Gambar 5.

Hasil evaluasi viskositas sediaan dianalisa secara statistik menggunakan Two Way ANOVA. Dari hasil analisa uji deskriptif, didapatkan nilai sig sebesar $0,001 < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Lalu, dari hasil analisa Levene's didapatkan nilai sig sebesar $0,000 < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa data tidak homogen. Selanjutnya, analisa Kruskall Wallis dilakukan terhadap data yang tidak terdistribusi normal dan tidak homogen tersebut, dan didapatkan nilai sig sebesar $0,322 > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari hasil evaluasi viskositas.

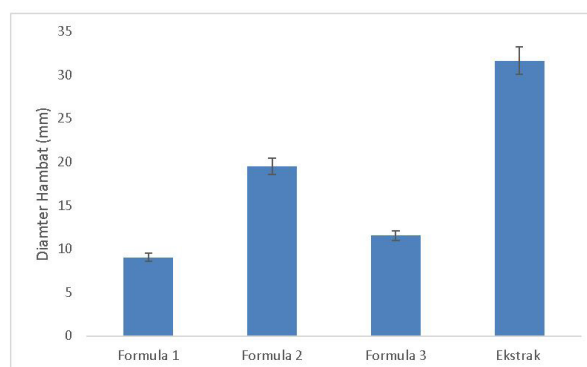
Uji Aktivitas Antimikroba. *Streptococcus mutans* adalah bakteri Gram positif yang memiliki morfologi sel berbentuk kokus dan batang, terdapat berpasangan, dan dalam rantai, tidak berkapsul, tidak berspora, tidak bergerak, serta merupakan anaerob fakultatif. . Bakteri ini dapat tumbuh baik dalam suasana asam karena kemampuannya membentuk matriks ekstraseluler EPS (*Extracellular Polymeric Substance*) yang mampu



Gambar 5. Grafik Viskositas Gel Ekstrak Tembakau

melindungi bakteri dalam suasana asam (Prakash *et al.*, 2003; Seneviratne *et al.*, 2011).

Beberapa penelitian telah dilakukan terhadap *S. mutans*. Ekstrak etanol daun tembakau telah diteliti dapat menghambat *S. mutans* dengan diameter hambat $7,34 \pm 0,07$ pada konsentrasi 100% dan $6,12 \pm 0,10$ pada konsentrasi 20% (Putri *et al.*, 2014). Pada penelitian ini didapatkan adanya hambatan pada semua formula. Hambatan terbesar, yaitu 19,53 mm didapatkan pada formula 2. Sedangkan formula 1 dan 3 berturut-turut sebesar 9,07 dan 11,57 mm. Pengujian dilanjutkan dengan menentukan potensial relatif formula 2 dibandingkan terhadap eritromisin. Hasil pengujian formula 2 didapatkan persamaan garis $y = 0.0085x + 4.8361$ dan pengujian eritromisin didapatkan $y = 0.2792x + 3.2145$. Dari persamaan garis tersebut maka didapatkan potensial relatif formula dua sebesar 0,6 kali dibandingkan eritromisin. Hasil evaluasi antimikroba dapat dilihat pada Gambar 6 dan Gambar 7. Berdasarkan hasil evaluasi antimikroba tersebut, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan meningkatkan konsentrasi ekstrak daun tembakau di dalam sediaan agar aktifitas antimikroba di dalam sediaan dapat meningkat dan menghasilkan hasil yang mendekati eritromisin.



Gambar 6. Diagram Evaluasi Uji Antimikroba



Gambar 7. Zona Hambat F1,F2,F3 terhadap *S.mutans* pada Media TSA+5% Sheep Blood. ket: 1 (F1), 2 (F3), 3 (F2)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa perbedaan konsentrasi HPMC tidak memberikan perbedaan secara bermakna terhadap stabilitas fisik gel ekstrak tembakau, dengan aktifitas antibakteri terhadap *S. mutans* terbaik didapatkan pada F2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengembangan Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta, yang telah memberikan kesempatan dan membiayai penelitian ini.

DAFTAR ACUAN

Allen LV. (1998) *The art and technology of pharmaceutical compounding*, American Pharmaceutical Association, Washington DC, 322-323.

Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta. Hlm. 413,551, 618, 687, 712-713, 756.

Dwirara J. (2016) *Aktivitas ekstrak etil asetat kulit buah manggis sebagai antibiofilm S. mutans*. Skripsi. Jakarta Timur: Universitas Muhammadiyah Prof. DR HAMKA (UHAMKA).

Fatimah IA, Kusumawardani B, Meilawaty Z, & D A W S. (2016). Pengaruh ekstrak flavonoid rendah nikotin limbah daun tembakau kasturi (*Nicotiana tabacum L.*)

terhadap pertumbuhan mikroba rongga mulut. *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*.

Fauzantoro A, Amatullah A, Muharram Y, Gozan M. (2016). Production of *Nicotiana tabacum L.* extract: from laboratory-to pilot-scale and its antifungal activity against *Aspergillus niger*. Proceedings and Book Abstracts Biotechnology International Congress (BIC). Bangkok, 20-23 September 2016.

Fauzantoro A, Muharam Y, & Gozan M. (2017). Improvement of nicotine yield by ethanolic heat reflux extraction of *Nicotiana tabacum var.* Virginia Origin of Ponorogo. *International Journal of Applied Engineering Research*, 12(23), 13891–13897.

Gandhi P T, Narayanappa T, & Ramesh G. (2016). Bioorganic & Medicinal Chemistry Novel nicotine analogues with potential anti-mycobacterial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(8), 1637–1647. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.02.035>.

Garg AD, Aggarwal S, Garg and AK Sigla. (2002). Spreading of semisolid formulation: An update. *Pharmaceutical Tecnology*. September: 84-102.

Jufri M, Irmayanti E, & Gozan M. (2016). Formulation of tobacco based mosquito repellent to avoid dengue fever. *International Journal of Pharm Tech Research*, 9(7), 140–145.

Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi II. (Siti Suyatmi). Jakarta: UI Press. Hlm. 1029-1081.

Listiyati A K, Nurkalis U, & Hestningsih R. (2012). Ekstraksi nikotin dari daun tembakau (*Nicotina tabacum*) dan pemanfaatannya sebagai insektisida nabati pembunuh aedes Sp. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa*, 2(2), 67–70.

Mansjoer A. (2000). *Kapita Selekta Kedokteran*, Edisi III Jilid II. Jakarta: Media Aesculapius, FKUI.

Nevi S. (2006). *Formulasi sabun transparan minyak nilam sebagai obat jerawat*. Jakarta: UHAMKA.

Prakash B, Veeragowda BM, Krishnappa G. (2003). Biofilms: A survival strategy of bacteri. *Current Science*. 85(9): 1299-1307.

Puspita P E. (2011). *Aktivitas antibakteri ekstrak tembakau temanggung varietas genjah kemloko*. Institut Pertanian Bogor.

Putri RH, Barid I, Kusumawardani B, Gigi F K, Jember

- U, Ilmu, B., ... Jember, U. (2014). daya hambat ekstrak daun tembakau terhadap pertumbuhan mikroba rongga mulut. *Stomatognatic*, 11(2), 27-31.
- Rowe, Paul J dan Sian C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*. American Pharmacists Assosiation. Washington. Hlm. 466-469,581-584, 629-632, 624-625.
- Sayuti NA. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia Volume 5 No 2*. p. 74-82.
- Seneviratne CJ, Zhang CF, Samaranayake LP. (2011). Dental Plaque Biofilm in jOral Health and Disease. *The Chinese Journal of Dental Research*. 14(2): 87-94.
- Selviana M. I. Tigauw, C. L. S. dan J. M. (2015). Efektivitas Ekstrak Bawang Putih dan tembakau Terhadap Kutu Daun (*Myzus persicae* Sulz.) pada Tanaman Cabai(*Capsicum* sp.). *Eugenia*, 21(3), 135-141.
- Susilowati, E. Y. (2006). *Identifikasi Nikotin dari Tembakau (Nicotiana tabacum) Kering dan Uji Efektivitas Ekstrak Daun Tembakau sebagai Insektisida Penggerek Batang Padi (Scirpophaga innonata)*.
- Voigt R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Terjemahan: Soendani Noerono. Universitas Gajah Mada Press. Yogyakarta. Hlm. 116-118, 607-608, 578-583.
- Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. (2003). *The Importance of Skin pH*. Department of Dermatology: Wake Forest University. Vol 361, No. 935.