

**Formulasi Nanomouthwash Ekstrak Kulit Nanas (*Ananas comosus* L)
Inovasi Pengobatan Karies Gigi
Formulation Of Nanomouthwash Pineapple-Skin Extract (*Ananas Comosus* L)
Innovation Dental Caries Treatment**

Yasmine Savira Rahmadhani¹, Rina Ayu Krismonikawati², Risza Widi Octaviana³

^{1,2,3}Prodi D3 Farmasi, Politeknik Katolik Mangunwijaya, Semarang

savirayasmine@gmail.com

Abstract: The skin of the pineapple (*Ananas comosus* L) in the form of extracts already researched can inhibit the growth of bacteria cause dental caries i.e. *Streptococcus mutans*. Pineapple-skin contains an enzyme bromelin that has easily degraded and lipophil, therefore required a system of delivering medicines that can increase the stability of the enzyme bromelin in pineapple-skin extract, so the activities antibacterial can be improved. The system transfers that can be developed is using nanoparticles with a form of material nanoemulsion. Nanoemulsion in nanomouthwash shape created by using spontaneous nanoemulsification method. Nanomouthwash tested physical characteristics include: determination of the particle size, polydispersity index, organoleptic, transmittance test, viscosity, and weight of type. Furthermore, nanomouthwash of pineapple-skin extract tested activity against *Streptococcus mutans* bacteria and computed the diameter zone of inhibition (DDH). The results the DDH were statistical analysis with Kruskal Wallis's method to see a meaningful difference. The results of the test of the physical characteristics of nanomouthwash of pineapple-skin extract has a particle size 86,16 nm, polydispersity index 0,29, tanned yellow liquid, the smell of oil typical sweets and have a sweet taste with mint sensation. Test results of viscosity 13,07 cp; weights types 1,11; and has a value of pH is 5. The antibacterial activity test of nanomouthwash of pineapple-skin extract shows the value of the diameter zone of inhibition to *Streptococcus mutans* of 8.6 mm smaller than pineapple-skin extract of 13.8 mm.

Keywords : Pineapple-skin, nanoemulsion, mouthwash, physical characteristics, *Streptococcus mutans*

Abstrak: Kulit nanas (*Ananas comosus* L) dalam bentuk ekstrak dengan konsentrasi 25% telah diteliti dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab karies gigi yaitu *Streptococcus mutans*. Kulit nanas mengandung enzim bromelin yang memiliki sifat mudah terdegradasi dan bersifat lipofil, oleh karena itu diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan stabilitas enzim bromelin, sehingga aktivitas antibakteri dapat ditingkatkan. Sistem penghantaran yang dapat dikembangkan adalah nanopartikel dengan bentuk sediaan nanoemulsi. Sediaan nanoemulsi dalam bentuk nanomouthwash dibuat dengan menggunakan metode nanoemulsifikasi spontan. Nanomouthwash ekstrak kulit nanas diuji karakteristik fisiknya meliputi: ukuran partikel, indeks polidispersitas, organoleptis, pH, viskositas, dan bobot jenis. Selanjutnya, nanomouthwash ekstrak kulit nanas diuji aktivitasnya terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dan dihitung diameter daya hambatnya (DDH). Hasil DDH dianalisa statistika dengan metode *Kruskal Wallis* untuk melihat adanya perbedaan yang bermakna. Hasil pengujian karakteristik fisik sediaan nanomouthwash ekstrak kulit nanas memiliki ukuran partikel 86,16 nm, indeks polidispersitas 0,29, berbentuk cairan jernih berwarna jingga kecoklatan, berbau khas mint, dan memiliki rasa manis diikuti sensasi mint. Hasil uji viskositas sebesar 13,07 cp; bobot jenis 1,11; dan memiliki nilai pH 5. Pengujian aktivitas antibakteri nanomouthwash ekstrak kulit nanas menunjukkan nilai diameter daya hambat terhadap bakteri *Streptococcus mutans* sebesar 8,6 mm lebih kecil dibandingkan dengan ekstrak kulit nanas yaitu sebesar 13,8 mm.

Kata kunci: Ekstrak kulit nanas, nanoemulsi, mouthwash, karakteristik fisik, *Streptococcus mutans*

I. PENDAHULUAN

Pemeliharaan kesehatan gigi dan mulut merupakan salah satu upaya dalam meningkatkan kesehatan, karena kesehatan gigi dan mulut dapat mempengaruhi kesehatan tubuh secara menyeluruh. Gigi mudah mengalami kerusakan yang biasanya ditandai dengan adanya lubang gigi yang dikenal dengan istilah karies gigi (Chrismirina dkk, 2011). Karies gigi dapat ditemukan pada semua golongan umur, sebanyak 98% dari penduduk dunia pernah mengalami karies. Berdasarkan SKRT Survei

Kesehatan Rumah Tangga (2004), di Indonesia karies gigi masih menjadi masalah yang paling sering terjadi, angka kejadian karies di Indonesia berkisar antara 90,05% (Yusuf, 2011). Penyebab karies gigi adalah adanya aktivitas dari bakteri penghasil asam yang mampu melakukan fermentasi karbohidrat yang dikonsumsi oleh manusia. Salah satu bakteri yang dianggap sebagai agen utama penyebab karies gigi adalah *Streptococcus mutans* (Natarini, 2007). Untuk mengurangi perkembangbiakan bakteri maka sering digunakan antibiotik, tetapi perawatan

jangka panjang dengan antibiotik dapat menyebabkan resistensi dan tidak jarang alergi, sehingga banyak masyarakat beralih ke pengobatan herbal sebagai upaya untuk penyembuhan penyakit, termasuk penyakit gigi.

Pada penelitian Audies (2015) tentang uji efektivitas antibakteri ekstrak kulit nanas (*Ananas comosus*.L) terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* penyebab karies gigi dapat disimpulkan bahwa pada konsentrasi 25% ekstrak kulit nanas efektif digunakan sebagai antibakteri. Penggunaan ekstrak kulit nanas sebagai obat perawatan gigi dan gusi belum dimanfaatkan secara maksimal, sehingga dibutuhkan suatu bentuk sediaan yang praktis dan mudah digunakan. Salah satu produk perawatan dan pengobatan gigi dan gusi adalah obat kumur. Obat kumur (*mouthwash*) memiliki beberapa kelebihan diantaranya adalah dapat menjangkau bagian mulut yang sulit dibersihkan dan praktis dalam penggunaan, sehingga masyarakat dapat menggunakan *mouthwash* sebagai produk perawatan maupun pengobatan gigi dan gusi.

Menurut Setiawan (2015) kulit nanas mengandung beberapa senyawa diantaranya adalah enzim bromelin, tannin, saponin, steroid. Enzim bromelin memiliki sifat mudah terdegradasi dan bersifat lipofil, oleh karena itu diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan stabilitas enzim bromelin dalam ekstrak kulit nanas, sehingga aktifitas antibakteri dapat ditingkatkan. Sistem penghantaran yang dapat dikembangkan adalah menggunakan nanopartikel dengan bentuk sediaan nanoemulsi. Nanoemulsi telah diterapkan dalam berbagai industri farmasi, diantaranya sebagai sistem penghantaran obat, bahan atau unsur yang potensial dalam beberapa produk perawatan tubuh, dan pembawa yang baik pada obat sehingga dapat meningkatkan *bioavailabilitas* obat dalam tubuh. Penggunaan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat telah berkembang beberapa tahun terakhir. Kelebihan sistem penghantaran menggunakan nanopartikel adalah memiliki kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel, yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea dkk, 2007). Kurniawan (2012) telah meneliti tentang preparasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Sambung Silang Kitosan-Natrium Tripolifosfat Dalam Gel Verapamil Hidroklorida.

Berdasarkan latar belakang, maka pada sediaan *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas yang merupakan gabungan dari sediaan nanoemulsi dan *mouthwash*, dibuat dalam sistem nanopartikel diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antibakteri tanpa menimbulkan efek resistensi seperti yang biasa ditimbulkan karena

penggunaan antibiotika, sehingga penggunaannya menjadi lebih efektif.

II. METODE PENELITIAN

Bahan – bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit buah nanas tanpa duri. Bahan yang digunakan antara lain: tween 80, PEG 400, *Virgin Coconut Oil*, sorbitol, natrium benzoat, oleum menthae piperitae, etanol 96%, media *blood agar*, biakan murni *Streptococcus mutans*, kertas cakram, NaCl 0,9% steril, standar *Mc.Farland*, dan akuades steril. Alat yang dalam penelitian ini adalah rangkaian alat untuk membuat *mouthwash*, *waterbath*, erlenmeyer, gelas ukur, timbangan digital, *viscometer ostwald*, *vortex*, piknometer, tabung konikal, mikropipet, spektrofotometer UV-Vis, *Particle Size Analyzer*, pH indikator, autoklaf, cawan petri, inkubator, mistar, *swab cotton*, *sputit 5 cc*, *tourniquete*, dan jarum ose.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan nanomouthwash ekstrak kulit nanas. Rancangan penelitian ini adalah rancangan acak lengkap pola searah.

Kulit buah nanas dipotong kecil-kecil, kemudian dikeringkan dengan cara di oven selama 12 jam dengan suhu 40°C. Kulit buah nanas yang telah kering, dihaluskan dengan blender. Hasil serbuk kulit buah nanas sebanyak 200 gram dimaserasi dengan 2 Liter pelarut etanol 96% selama 3x24 jam (tiap 24 jam dikocok), lalu dilakukan penyaringan menggunakan kain flanel. Filtrat diuapkan menggunakan *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental.

Sebelum diformulasi dengan ekstrak kulit nanas, terlebih dahulu dilakukan uji pendahuluan matriks nanoemulsi yang diuji nilai transmisinya pada hari ke-1, 4, dan ke-7.. Nanoemulsi dibuat secara manual dengan metode nanoemulsifikasi spontan dengan menggunakan *vortex*. Pembuatan nanoemulsi diawali dengan pembuatan matriks, terdiri dari VCO, Tween 80, PEG 400, Sorbitol, Natrium Benzoat, dan aquadest. Tween 80 ditambahkan dengan VCO dan diaduk menggunakan *vortex* selama dua menit. Campuran surfaktan dan fase minyak selanjutnya ditambahkan PEG 400 dan diaduk selama dua menit. Sorbitol dan natrium benzoat yang telah dilarutkan dalam aquadest ditambahkan ke dalam campuran fase minyak surfaktan dan kosurfaktan yang telah bercampur dan diaduk kembali selama sepuluh menit untuk mendapatkan ukuran droplet yang lebih kecil. Hasil uji transmisi matriks nanoemulsi dapat dilihat pada tabel 1.

Uji transmisi merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui kejernihan dari formula nanoemulsi setelah didispersikan di dalam

media, selain itu uji transmisi merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan sebagai gambaran ukuran partikel setelah proses emulsifikasi. Semakin keruh nanoemulsi yang dihasilkan maka ukuran partikel semakin besar dan nilai transmisi semakin kecil (Wohingati, 2017). Hasil uji transmisi terbaik didapatkan dari replikasi 2 dengan hasil transmisi pada hari ke-7 sebesar 99,60%. Hasil pengujian nilai transmisi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Transmisi Nano-mouthwash Ekstrak Kulit Nanas

Formula	Hari ke-1	Hari ke-4	Hari ke-7
Replikasi 1	101,037 %	99,62 %	99,20 %
Replikasi 2	101,348 %	100,12 %	99,60 %
Replikasi 3	101,066 %	100,00 %	99,30 %

Nano-mouthwash ekstrak kulit nanas dibuat dengan metode nanoemulsifikasi spontan. VCO dicampurkan dengan surfaktan yaitu tween 80 dan diaduk cepat dengan menggunakan vortex selama 2 menit. Fase minyak dan surfaktan yang telah tercampur kemudian ditambahkan PEG 400 dan diaduk dengan cepat menggunakan vortex selama 2 menit. Ekstrak kulit nanas dan natrium benzoat dilarutkan dalam sisa aquadest, bersama dengan sorbitol yang selanjutnya dicampurkan dan diaduk dengan cepat menggunakan vortex selama 30 menit. Formula nano-mouthwash dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Formula Nano-mouthwash Ekstrak Kulit Nanas

Bahan	Konsentrasi (%)
Ekstrak Kulit Nanas	25
VCO	2
Tween 80	20
PEG 400	10
Sorbitol	10
Natrium Benzoat	0,02

Tabel 3. Hasil Uji Organoleptis Nano-mouthwash Ekstrak Kulit Nanas

Sampel	Bau	Warna	Rasa	Kejernihan
Replikasi 1	Khas Mint	Jingga kecoklatan	Manis diikuti sensasi mint	Jernih
Replikasi 2	Khas Mint	Jingga kecoklatan	Manis diikuti sensasi mint	Jernih
Replikasi 3	Khas Mint	Jingga kecoklatan	Manis diikuti sensasi mint	Jernih

Peppermint oil	3 tetes
Aquadest	ad 100

Pemeriksaan mutu sediaan nano-mouthwash ekstrak kulit nanas dilakukan berdasarkan organoleptis dengan panca indera, viskositas dengan viscometer oswald, uji transmisi dengan spektrofotometer UV-Vis, dan bobot jenis. Penentuan ukuran nanopartikel menggunakan alat Particle Size Analyzer, terbentuk nanopartikel jika ukurannya masuk dalam rentang 1-1000 nm. Untuk nanoemulsi ukuran partikel biasanya kurang dari 200 nm. Indeks polidispersitas merupakan parameter yang digunakan untuk menyatakan distribusi ukuran partikel dari sistem nanopartikel.

Uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi sumuran agar dengan cara menuang media agar ke dalam cawan petri sampai memadat \pm 15 menit. Bakteri *Streptococcus mutans* yang telah disuspensi sebelumnya sebanyak 1 - 2 ose dari biakan murni bakteri dengan menggunakan NaCl 0,9% sesuai dengan standar *Mc.Farland* (1×10^8 CFU/mL) disebar diatas medium *Blood Agar* dengan menggunakan cotton swab steril lalu dilakukan goresan secara rapat ke seluruh permukaan cawan petri yang berisi *Blood Agar*. Kemudian kertas cakram berukuran 6 mm yang telah direndam kemudian diletakan pada masing-masing cawan petri. Media tersebut diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah itu dilakukan pengukuran diameter zona hambat dengan menggunakan mistar.

III. HASIL

Pengujian organoleptis dan kejernihan menunjukkan sediaan nano-mouthwash ekstrak kulit nanas memiliki bentuk cairan dengan warna jingga kecoklatan, berbau khas mint, dan berasa manis diikuti sensasi mint. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 3.

Pemeriksaan pH sediaan menunjukkan derajat keasaman suatu sediaan. Pengujian pH sediaan nanomouthwash ditunjukkan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji pH Nanomouthwash Ekstrak Kulit Nanas

Formula	pH
Rata – rata	5

Hasil pengujian viskositas dan bobot jenis sediaan dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Uji Viskositas dan Bobot Jenis Nanomouthwash Ekstrak Kulit Nanas

Formula	Viskositas (cP)	Bobot Jenis
Rata – rata	13,07	1,11

Pengujian ukuran partikel dan indeks polidispersitas sediaan nanomouthwash ekstrak kulit nanas menggunakan alat *Particle Size Analyzer*. Hasil uji PSA dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Nanomouthwash Ekstrak Kulit Nanas				
Parameter	Replik asi 1	Replik asi 2	Replik asi 3	Rata - rata
Ukuran Partikel (nm)	99,3	93,2	66,0	86,16
Indeks Polidispersitas	0,349	0,150	0,374	0,29

Hasil diameter daya hambat sampel yang diuji aktivitas antibakterinya terhadap *Streptococcus mutans* dapat dilihat pada tabel 7. Analisa statistika dengan metode *Kruskall Wallis* yang kemudian dilanjutkan dengan *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikansi ($p < 0,05$). Namun pada hasil matriks nanoemulsi dan aquadest steril tidak menghasilkan perbedaan yang bermakna karena memiliki diameter daya hambat sebesar 0 cm atau tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*. Hasil pengujian aktivitas antibakteri dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil Diameter Daya Hambat Ekstrak Nanomouthwash Ekstrak Kulit Nanas

Sampel	Diameter Daya Hambat (mm)			
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rata-rata
Betadine Gargle (K+)	22	22	20	21,3
Nanomouthwash Ekstrak Kulit Nanas	7	9	10	8,67

Matriks Nanoemulsi	0	0	0	0
Ekstrak Kulit Nanas	15	11,5	15	13,83
Aquadest steril (K-)	0	0	0	0

IV. PEMBAHASAN

Hasil pengukuran pH dari masing – masing replikasi sediaan mouthwash memiliki nilai pH 5. Nilai pH tersebut masih masuk dalam rentang pH mouthwash atau obat kumur yaitu berkisar antara 5-6. Jika pH < dari 5 sediaan terlalu asam dan akan menyebabkan semakin banyaknya pertumbuhan bakteri dan jika pH > dari 6 maka sediaan terlalu basa dan akan menyebabkan pertumbuhan jamur sehingga mengakibatkan timbulnya sariawan (Sopianti dan Novero, 2017). Nilai pH yang dihasilkan dipengaruhi oleh komponen penyusun formula (Hapsari, 2017).

Viskositas merupakan gambaran dari tahanan suatu benda cair yang mengalir. Sifat alir akan mempengaruhi karakteristik dari sediaan. Sifat alir yang baik akan mempermudah dalam produksi dan pemakaian (Hapsari, 2017). Hasil pengujian viskositas sebesar 13,07 cp. Untuk sediaan cair, rentang viskositas yang disyaratkan adalah 10-30 cp. Sehingga sediaan nano mouthwash ekstrak kulit nanas memenuhi persyaratan.

Uji bobot jenis adalah untuk mengetahui perbandingan zat di udara terhadap bobot air dengan volume dari suhu yang sama. Dari hasil perhitungan uji bobot jenis diatas, didapatkan hasil BJ sampel lebih besar daripada BJ air. Hal tersebut karena pada sampel terdapat zat-zat lain yang terlarut sehingga mempengaruhi bobot jenis sediaan.

Pengukuran partikel nanoemulsi bertujuan untuk melihat ukuran partikel yang dihasilkan. Ukuran partikel nanoemulsi penting untuk diketahui karena untuk menentukan laju pelepasan obat dan absorpsi obat (Vilas *et al*, 2014). Hasil uji pengukuran partikel menggunakan alat PSA didapatkan sebesar 86,6 nm. Semakin kecil ukuran partikel maka proses absorpsi semakin cepat dan efek farmakologis yang dihasilkan lebih cepat. Ukuran tersebut sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Kumar dkk (2010) bahwa ukuran partikel dalam sistem nanoemulsi memiliki ukuran kurang dari 200 nm.

Hasil pengukuran indeks polidispersitas yaitu sebesar 0,29. Hasil tersebut menunjukkan bahwa partikel-partikel nano di dalam formula nanoemulsi minyak atsiri daun kemangi memiliki ukuran yang seragam. Ukuran partikel dikatakan seragam karena nilai indeks polidispersitas yang didapat mendekati angka 0 yang mengindikasikan dispersi yang homogen. Nilai

yang mendekati 0 mengindikasikan dispersi yang homogen, sedangkan nilai yang lebih besar dari 0,5 mengindikasikan heterogenitas yang tinggi (Wohingati, 2017).

Sediaan *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* yang ditunjukkan dengan terbentuknya zona bening di sekitar cakram dengan diameter . aktivitas antibakteri sediaan *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas lebih kecil daripada aktivitas antibakteri ekstrak kulit nanas, hal ini disebabkan karena konsentrasi ekstrak kulit nanas yang *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas lebih sedikit karena sudah diformulasikan dengan bahan lainnya.

V. SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian menunjukkan karakteristik fisik *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas berbentuk cairan dengan warna coklat oranye, berbau khas mint, dan berasa manis. Memiliki nilai viskositas 8,05 cp dan bobot jenis 1,07 dan stabil pada uji nilai transmitan di hari ke-7. Nilai pH sediaan adalah 4. Karakterisasi dengan PSA menghasilkan ukuran droplet 86,16 nm dan nilai indeks polidispersitas yaitu 0,29. Sediaan *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas memenuhi persyaratan pengujian yang telah dilakukan
2. Aktivitas antibakteri sediaan *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas lebih kecil daripada aktivitas antibakteri ekstrak kulit nanas, hal ini disebabkan karena konsentrasi ekstrak kulit nanas yang *nanomouthwash* ekstrak kulit nanas lebih sedikit karena sudah diformulasikan dengan bahan lainnya..

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah mendanai yaitu Direktur Kemahasiswaan, Dirjen Belmawa Kemenristekdikti, dan Kepala LLDIKTI Wilayah VI selaku pemberi dana PKM-Penelitian Eksakta

DAFTAR PUSTAKA

- Audies, Annisa. 2015. *Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Nanas (Ananas comosus. L) Terhadap Pertumbuhan Streptococcus mutans Penyebab Karies Gigi*. Padang: Universitas Andalas.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., 2007, Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, *Biointerphases*, 2: MR170–MR172.
- Chirmirina, Santi, Poppy Andriyani, Nopi Yanti Fitri (2011). *Efek Buah Jamblang Terhadap Pertumbuhan Streptococcus Mutans Sebagai Penyebab Utama Karies*. Aceh:

- Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Univ. Syiah Kuala, Darussalam Banda Aceh. *Dentika Journal Vol. 16, No. 2, Hlm. 144-148*.
- Kumar, A., Sharma, S., & Kamble. R. 2010. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) : Future Aspects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2 (4) : 7-13.
- Kurniawan, E. 2012. Preparasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Sambung Silang Kitosan-Natrium Tripolifosfat Dalam Gel Verapamil Hidroklorida. *Skripsi*. Jakarta : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
- Natarini, Febrina Whidia. (2007). *Perbandingan Efek Anti Bakteri Jus Anggur Merah (Vitis vinifera) Pada Berbagai Konsentrasi Terhadap Streptococcusmutans*. Karya Tulis Ilmiah Universitas Diponegoro Semarang. <http://eprints.undip.ac.id/22408/1/Febrina.pdf>
- Setiawan, Muhammad Hafiz (2015). Isolasi Dan Uji Daya Antimikroba Ekstrak Kulit Nanas (*Ananas Comosus L. Merr*). Semarang: UNNES.
- Vilas, P.C., Nayan, G.A., Bhushan, R.R., & Sunil, P.P. 2014. Preparation and *In Vitro* Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Containing Clopidogrel. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 25 (1) : 10-15.
- Wohingati, Klara Yunita. 2017. *Formulasi Dan Uji Karakteristik Fisik Nanoemulsi Minyak Atsiri Daun Kemangi (Ocimum basilicum L.)*. Semarang: Akademi Farmasi Theresiana.
- Yusuf, Muhammad (2011). *Hubungan Pengetahuan Kesehatan Gigi Dan Mulut Dengan Status Karies Dan Ohis Pada Anak Smp*. Medan: USU.