

**PENGARUH WAKTU PENYIMPANAN LARUTAN ORAL
NUTRACEUTICAL EKSTRAK BUNGA DELIMA
MERAH (*Punica Granatum L.*) TERHADAP
PERUBAHAN HAMBATAN
PERTUMBUHAN
Staphylococcus Aureus
(*In Vitro*)**



Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi

Oleh:

PRIMIDETA PUTRA UTOMO
J 520 130 020

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2017**

HALAMAN PERSETUJUAN

NASKAH PUBLIKASI

PENGARUH WAKTU PENYIMPANAN LARUTAN *ORAL*
NUTRACEUTICAL EKSTRAK BUNGA DELIMA
MERAH (*Punica Granatum L.*) TERHADAP
PERUBAHAN HAMBATAN
PERTUMBUHAN
Staphylococcus Aureus
(*In Vitro*)

diajukan oleh :

Primideta Putra Utomo
J520130020

Telah disetujui oleh :

Surakarta, 15 April 2017

Pembimbing Utama



drg. Mahmud Kholifa, MDSc.
NIK/NIDN : 996 0601076503

HALAMAN PENGESAHAN

NASKAH PUBLIKASI


PENGARUH WAKTU PENYIMPANAN LARUTAN *ORAL*
NUTRACEUTICAL EKSTRAK BUNGA DELIMA
MERAH (*Punica Granatum L.*) TERHADAP
PERUBAHAN HAMBATAN
PERTUMBUHAN
Staphylococcus Aureus
(*In Vitro*)

Disusun oleh :


Primideta Putra Utomo
J520130020

Telah disetujui dan dipertahankan di hadapan dewan penguji skripsi Fakultas
Kedokteran Gigi Universitas Muhammadiyah Surakarta,
Pada hari Kamis, 20 April 2017
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan Penguji :

1. drg. Mahmud Kholifa, MDSc. (Ketua Dewan Penguji) 
2. drg. Sartari Entin Yuletnawati, MDSc. (Anggota I Dewan Penguji) 
3. drg. Ariyani Faizah, MDSc. (Anggota II Dewan Penguji) 

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Muhammadiyah Surakarta


drg. Dendy Murdiyanto, MDSc.
NIK/NIDN : 1238 0629127903

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya diatas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 2 Juni 2017

Penulis



PRIMIDETA PUTRA UTOMO
J 520 130 020

**PENGARUH WAKTU PENYIMPANAN LARUTAN ORAL
NUTRACEUTICAL EKSTRAK BUNGA DELIMA
MERAH (*Punica Granatum L.*) TERHADAP
PERUBAHAN HAMBATAN
PERTUMBUHAN
Staphylococcus Aureus
(*In Vitro*)**

ABSTRAK

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri penyebab abses periodontal. Dalam pengobatannya diperlukan suatu bahan yang mempunyai aktivitas antibakteri. Di era sekarang ini penggunaan bahan kimia dinilai mempunyai efek samping dalam jangka waktu panjang, sehingga diperlukan alternatif bahan yang alami, praktis serta aman bila diminum seperti bunga delima merah yang dibuat dalam sediaan larutan *oral nutraceutical*. Bunga delima merah (*Punica granatum L.*) memiliki kandungan antibakteri seperti flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, proantosianin, dan tanin. *Oral nutraceutical* yang dibuat perlu dilakukan waktu penyimpanan. Faktor yang mempengaruhi perubahan hambatan pertumbuhan bakteri terhadap waktu penyimpanan adalah suhu, cahaya dan kelembaban. Penelitian ini mempunyai tujuan untuk mengetahui pengaruh waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) terhadap perubahan hambatan pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian eksperimental dengan *post test only control group design*. Metode yang digunakan dengan cara mengukur diameter hambat zona bening pada cawan petri dengan pemberian larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah yang belum dilakukan penyimpanan, setelah penyimpanan 7 hari, setelah penyimpanan 14 hari, setelah penyimpanan 21 hari, dan setelah penyimpanan 28 hari. Hasil penelitian menunjukkan diameter zona hambat pada masing-masing perlakuan. Hasil uji *one way Anova* menunjukkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Uji *Post Hoc LSD* menunjukkan nilai signifikan $p<0,05$ setelah penyimpanan 21 hari, sehingga dapat disimpulkan bahwa waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) berpengaruh tidak signifikan terhadap perubahan hambatan pertumbuhan *Staphylococcus aureus* hingga waktu penyimpanan 21 hari.

Kata kunci : *Oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah, *Staphylococcus aureus*, waktu penyimpanan.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is one of bacteria that causing periodontal abscess. In treatment, it is required to have a substance that has antibacterial activity. In the present era, the use of chemicals assessed as having side effects in the long term of

using, so it is necessary to have natural alternative substance, practical and safe to be consumed as the red pomegranate flowers made in *nutraceutical oral* solution form. Red pomegranate flower's (*Punica granatum L.*) contains antibacterial such as flavonoids, alkaloids, saponins, phenolic, proantosianin, and tannins. *Nutraceutical oral* that had been made is necessary to be stored. Factors influencing the changes in bacterial growth inhibition toward the storage time is temperature, light and humidity. The objective of this study was to determine the effect of storage time of red pomegranate flower's (*Punica granatum L.*) extract *nutraceutical oral* solution toward the changes in growth inhibition of *Staphylococcus aureus*. This type of research was an experimental study with post test only control group design. The method used by measuring the clear zone inhibitory diameter on the petri dish with the addition of an *nutraceutical oral* solution of red pomegranate flower's extract which has not been stored, after 7 days of storage, after 14 days of storage, after 21 days of storage, and after 28 days of storage. The results showed inhibition zone diameter on each treatment. One way Anova test results showed the value of $p = 0.000$ ($p < 0.05$). Post Hoc LSD test showed significant p value < 0.05 after 21 days of storage, so it can be concluded that the effect of storage time *nutraceutical oral* solution of red pomegranate flower's (*Punica granatum L.*) extract not significantly effecting on growth inhibition of *Staphylococcus aureus* until 21 days of storage time.

Keywords: *nutraceutical oral* solution of red pomegranate flower's extract, *Staphylococcus aureus*, the storage time.

1. PENDAHULUAN

Abses didalam rongga mulut penyebabnya adalah bakteri flora normal di dalam mulut yaitu bakteri kokus aerob gram positif, kokus anaerob gram positif dan batang anaerob gram negatif^[1]. Salah satu bakteri penyebab abses periodontal adalah *Staphylococcus aureus*^[2]. Salah satu bahan alami yang dapat menjadi alternatif obat antibakteri yang banyak diteliti adalah bunga delima merah (*Punica granatum L.*). Bunga delima merah (*Punica granatum L.*) memiliki kandungan senyawa aktif antibakteri berupa fenol, flavonoid, dan proantosianidin tertinggi dibandingkan bagian delima yang lain^[3]. Sediaan yang aman untuk menjaga kesehatan rongga mulut adalah sediaan berupa larutan *oral nutraceutical* yang dapat dikumur dan tidak berbahaya apabila ditelan, sehingga ekstrak bunga delima merah berpotensi untuk dimanfaatkan dalam sediaan larutan *oral nutraceutical*^[4]. Efektifitas dan kestabilan suatu larutan akan dipengaruhi oleh lamanya waktu penyimpanan, hal ini disebabkan

oleh faktor lingkungan yaitu kelembaban, cahaya dan suhu^[5]. Hasil uji daya hambat antibakteri secara periodik menunjukkan sifat antibakteri obat kumur dari ekstrak gambir dihasilkan diameter hambatan yang cenderung tetap selama 3 bulan penyimpanan^[4].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* dari ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) terhadap perubahan hambatan pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

2. METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorium murni dengan rancangan *posttest only control group design*^[6]. Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Hewan dan Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada pada bulan November 2016. Subjek penelitian yang digunakan adalah larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) dengan waktu penyimpanan 7 hari, 14 hari, 21 hari, dan 28 hari.

Alat utama penelitian ini adalah jangka sorong, sedangkan alat penunjang antara lain cawan petri, mikropipet, tabung reaksi, lampu spiritus, perforator, inkubator, lidi ose dan autoclave. Dan bahan utama penelitian ini adalah larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah dan sediaan bakteri *Staphylococcus aureus*, sedangkan bahan penunjang antara lain Media MHA, Media Cair BHI dan NaCl.

Pembuatan larutan *oral nutraceutical* dibuat sebanyak 100 ml dengan kandungan aktif dari ekstrak bunga delima merah sebagai parameter formulasi. Dengan formulasi yaitu sebagai berikut : Senyawa aktif 5%, natrium benzoat 0,1%, aspartam 0,1%, flavor 0,25%, pewarna makanan (food grade) coklat 0,05% dan sodium sitrat 3,5%. Campuran tersebut diaduk dengan stirrer dengan kecepatan pengadukan 250 rpm sampai terlarut sempurna, dan selanjutnya dipindahkan ke

dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan akuades hingga volumenya menjadi 100 ml.

Pembiakan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan cara mengambil beberapa koloni *Staphylococcus aureus* dengan ose steril lalu dilarutkan dalam media cair BHI, kemudian diinkubasi dengan suhu 37°C selama 24 jam sehingga didapatkan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*. Kemudian suspensi bakteri diencerkan dengan NaCl sehingga didapatkan konsentrasi bakteri dengan 0,5 mc Farland 10^8 CFU/ml (Coloni Forming Units per Mililiter).

Uji daya hambat bakteri menggunakan metode difusi sumuran dengan membuat lubang pada media padat yang telah di inkolasi dengan bakteri *Staphylococcus aureus*. Setiap cawan petri dibuat 5 lubang sumuran dengan diameter 6 mm dan kedalaman 4 mm dengan menggunakan perforator. Selanjutnya setiap lubang sumuran di injeksikan dengan larutan oral nutraceutical ekstrak bunga delima merah yang belum dilakukan penyimpanan sebanyak 50 µl dan selanjutnya cawan petri di inkubasi dengan suhu 37° C selama 24 jam. Setelah dilakukan inkubasi, amati pertumbuhan bakteri untuk melihat ada tidaknya daerah hambatan di sekeliling lubang sumuran. Selanjutnya satu cawan petri kembali dibuat 5 lubang sumuran dengan diameter 6 mm dan kedalaman 4 mm menggunakan perforator dan di injeksikan larutan *oral nutraceutical* yang telah dilakukan waktu penyimpanan selama 7 hari, larutan *oral nutraceutical* yang di injeksikan sebanyak 50 µl. Cawan diinkubasi dengan suhu 37°C selama 24 jam. Amati pertumbuhan bakteri untuk melihat daerah hambatan di sekeliling lubang sumuran. Tahap-tahap tersebut kembali dilakukan pada waktu penyimpanan setelah penyimpanan 14 hari, setelah penyimpanan 21 hari dan setelah penyimpanan 28 hari.

Pembacaan hasil dilakukan dengan cara mengukur zona hambat, yaitu diameter zona bening di sekitar sumuran dengan menggunakan ketelitian millimeter (mm). Cara melakukan pengukuran adalah dengan membuat 2 garis tegak lurus melalui titik pusat lubang sumuran dan garis ketiga dibuat diantara kedua garis lurus

dengan membentuk sudut 45°. Hasil akhir didapatkan dengan melakukan perhitungan rata-rata yaitu penjumlahan dari pengukuran ketiga garis yang berbeda dibagi tiga.

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* dengan tingkat kepercayaan 95%. Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok perlakuan lainnya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian memperlihatkan adanya zona hambat di daerah sumuran yang menunjukkan adanya hambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus Aureus* dari ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*), kemudian zona hambat dari masing masing cawan petri dihitung menggunakan jangka sorong dengan satuan milimeter.

Tabel 1. Hasil rata-rata pengukuran diameter zona hambat

Pemberian larutan <i>oral nutraceutical</i>	Rata-rata zona hambat (mm) ± SD
Belum Dilakukan Penyimpanan	7,4980±0,4202
Setelah penyimpanan 7 hari	7,1200±0,5957
Setelah penyimpanan 14 hari	6,9660±0,5940
Setelah penyimpanan 21 hari	6,9140±0,6488
Setelah penyimpanan 28 hari	5,5460±0,2654

Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata zona hambat pemberian larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah dengan konsentrasi 5% yang paling tinggi adalah pada waktu belum dilakukan penyimpanan, sedangkan yang paling rendah pada waktu setelah penyimpanan 28 hari. Hal tersebut membuktikan bahwa semakin lama waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah semakin rendah pula zona hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.

Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dengan nilai signifikan $p > 0,05$ yang bertujuan untuk mengetahui data yang diperoleh memiliki distribusi yang normal atau tidak sebagai salah satu syarat uji *One Way*

Anova. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa seluruh data berdistribusi normal yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi $p > 0.05$ pada tiap-tiap kelompok perlakuan. Selanjutnya, data diuji menggunakan uji *Levene test* untuk mengetahui apakah data yang diuji memiliki varians yang sama (homogen) atau tidak. Hasil uji *Levene test* menunjukkan data memiliki varian yang sama (homogen) karena nilai $p = 0,288$ ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas maka semua syarat untuk uji *One Way Anova* terpenuhi sehingga dapat dilakukan uji *One Way Anova*. Uji *One Way Anova* dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan hambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu belum dilakukan penyimpanan, setelah penyimpanan 7 hari, setelah penyimpanan 14 hari, setelah penyimpanan 21 hari, dan setelah penyimpanan 28 hari.

Tabel 2. Hasil uji One Way Anova

	Sum of Square	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11,001	4	2,752	10,004	0,000
Within Groups	5,503	20	0,275		
Total	16,515	24			

Hasil uji *One Way Anova* didapatkan hasil $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada zona hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* pada tiap kelompok perlakuan.

Tahap selanjutnya yaitu dilakukan uji *Post Hoc LSD (Least Significant Different)* yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Tabel 3. Hasil uji *Post Hoc LSD*

Waktu Penyimpanan	Belum disimpan	Disimpan 7 hari	Disimpan 14 hari	Disimpan 21 hari	Disimpan 28 hari
Belum Disimpan		0,268	0,124	0,094	0,000
Disimpan 7 hari	0,268		0,648	0,542	0,000
Disimpan 14 hari	0,124	0,648		0,877	0,000
Disimpan 21 hari	0,094	0,542	0,877		0,001
Disimpan 28 hari	0,000	0,000	0,000	0,001	

Hasil uji *Post Hoc LSD* menunjukkan bahwa waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) terhadap perubahan hambatan *Staphylococcus aureus (in vitro)* memiliki perbedaan yang tidak signifikan pada waktu belum dilakukan penyimpanan dan setelah penyimpanan 7 hari karena $p=0,268$ ($p>0,05$), belum dilakukan penyimpanan dengan setelah penyimpanan 14 hari $p=0,124$ ($p>0,05$), serta belum dilakukan penyimpanan dengan setelah penyimpanan 21 hari $p=0,094$ ($p>0,05$), namun memiliki perbedaan yang signifikan pada waktu belum dilakukan penyimpanan dengan setelah penyimpanan 28 hari karena $p=0,000$ ($p<0,05$).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pengaruh waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) berpengaruh terhadap perubahan hambatan pertumbuhan *Staphylococcus aureus (in vitro)* yang dibuktikan dengan adanya perubahan hambatan pertumbuhan di sekitar lubang sumuran yang diberikan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) dengan waktu penyimpanan yaitu belum dilakukan penyimpanan, setelah penyimpanan 7 hari, setelah penyimpanan 14 hari, setelah penyimpanan 21 hari dan setelah penyimpanan 28 hari memiliki masing masing rerata hambatan pertumbuhan sebesar 7,4980mm, 7,1200mm, 6,9660mm,

6,9140mm, dan 5,5460mm. Serta dari hasil uji *one way Anova* menunjukkan nilai probabilitas $p=0,000$ ($p<0,05$).

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi perubahan hambatan pertumbuhan dimana semakin lama waktu penyimpanan maka rata-rata zona hambat yang terbentuk juga semakin berkurang. Dan ditunjukkan pada hasil uji *Post Hoc LSD (Least Significance Difference)* dengan tingkat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah dengan waktu penyimpanan yaitu belum dilakukan penyimpanan dan setelah penyimpanan 7 hari, belum dilakukan penyimpanan dan setelah penyimpanan 14 hari, serta belum dilakukan penyimpanan dan setelah penyimpanan 21 hari memiliki perubahan hambatan pertumbuhan yang berbeda tidak signifikan dengan masing masing nilai probabilitas yaitu $p=0,268$, $p=0,124$ dan $p=0,094$ atau ($p>0,05$).

Hal ini disebabkan karena faktor yang mempengaruhi waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah tidak signifikan hingga setelah penyimpanan 21 hari adalah kelembaban dan cahaya. Kelembaban udara untuk penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah adalah 58%, karena diketahui kelembaban udara yang baik dalam penyimpanan adalah dengan kelembaban udara yang rendah serta pada kelembaban udara 58-67% tidak mempengaruhi stabilitas suatu obat^[7].

Pada pengendalian cahaya dilakukan untuk menghindari reaksi oksidasi, dengan cara menyimpan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah menggunakan botol kaca yang berwarna gelap. Penyimpanan dengan menggunakan botol kaca yang berwarna gelap akan menyebabkan proses oksidasi berjalan lebih lambat dari pada menggunakan botol kaca yang berwarna bening. Cahaya dapat bekerja sebagai katalis dalam reaksi oksidasi, sehingga larutan bila dikemas dalam gelas berwarna gelap atau wadah yang tidak tembus cahaya maka dapat menahan masuknya cahaya^[8].

Hasil uji *Post Hoc LSD (Least Significance Difference)* dengan tingkat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima

merah dengan waktu penyimpanan yaitu belum dilakukan penyimpanan dan setelah penyimpanan 28 hari menunjukkan perubahan hambatan pertumbuhan yang berbeda secara signifikan dengan ditunjukkan dalam nilai probabilitas yaitu $p=0,000$ atau ($p<0,05$). Hal tersebut disebabkan karena pada umumnya kisaran suhu pertumbuhan untuk khamir adalah $25-40^{\circ}\text{C}$ dan suhu optimumnya sekitar $35-40^{\circ}\text{C}$ ^[9], sehingga pengendalian suhu penyimpanan sangat penting dilakukan untuk menghambat laju pertumbuhan khamir yang dapat merusak kandungan zat aktif dalam larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah. Penyimpanan suatu obat dalam bentuk larutan atau suspensi pada lemari pendingin dengan suhu $2-8^{\circ}\text{C}$ diketahui dapat membuat waktu simpan menjadi lebih lama, karena penyimpanan pada suhu rendah menyebabkan aktivitas mikroorganisme rusak terhambat^[10]. Penyimpanan pada suhu tinggi diketahui menyebabkan stabilitas obat menjadi berkurang dan obat mengalami penurunan kadar^[11].

Kerusakan pada larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah juga dikarenakan seiring lamanya waktu penyimpanan, semakin lama dilakukan penyimpanan maka khamir yang terdapat pada larutan *oral nutraceutical* juga semakin banyak. Selain itu terjadinya perubahan hambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* yang signifikan pada waktu penyimpanan setelah penyimpanan 28 hari terjadi karena adanya reaksi oksidasi. Oksidasi dapat terjadi karena oksigen udara yang masuk ke dalam botol ketika memasukkan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah. Serta dapat disebabkan karena penutupan botol yang tidak disertai segel yang dapat memungkinkan masuknya oksigen^[12]. Reaksi oksidasi ini dapat mempengaruhi kestabilan obat karena dapat mendegradasi obat tersebut^[11].

Pembuatan dan pengemasan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah ini dilakukan secara manual, sehingga memungkinkan terdapat udara yang masuk ke dalam wadah botol sehingga dapat menyebabkan mikroorganisme masuk ke dalam botol larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah. Proses pembuatan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah yang kurang steril

juga dapat mempengaruhi kualitas produk yang berdampak terhadap waktu penyimpanannya, karena dapat mempercepat terjadinya kerusakan yang disebabkan oleh kontaminan^[13]. Kontaminasi mikroba dapat memasuki sediaan selama proses manufaktur (udara, peralatan, material pengemas dan operator). Kelemahan-kelemahan tersebut yang dapat menyebabkan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah yang dibuat menjadi rusak, sehingga hal tersebut menyebabkan larutan mengalami perubahan hambatan pertumbuhan bakteri yang signifikan pada waktu penyimpanannya yaitu setelah dilakukan penyimpanan 28 hari.

4. PENUTUP

Kesimpulan yang dapat diambil berdasarkan penelitian yang telah dilakukan yaitu waktu penyimpanan larutan *oral nutraceutical* ekstrak bunga delima merah (*Punica granatum L.*) berpengaruh tidak signifikan terhadap perubahan hambatan pertumbuhan *Staphylococcus aureus* hingga waktu penyimpanan 21 hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peterson, L.J., 2003. Principles of Management and Prevention of Odontogenic Infections. Oral and Maxillofacial Surgery 4th .Elsevier Science Missouri. p. 344-455.
2. Warsa, U.C. 1994. *Staphylococcus dalam Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi Revisi. Jakarta : Penerbit Binarupa Aksara. hal. 103-110.
3. Rummun, N., Somanah, J., Ramsaha, S., 2013. Bioactivity of Nonedible Parts of *Punica granatum L.*: A Potential Source of Functional Ingredients, *Int. J. of Food Science*, (10): 1-10.
4. Widiyarti, Galuh., Sundowo, Andini., Angelina, Marissa., 2014. Pembuatan sediaan oral nutraceutical dari ekstrak gambir, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian Indonesia*, 12(2) : 145-153.
5. Nianzi, S.K. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Compressed Solid Products*. 2nd Edition Volume 1. New York: Informa Healthcare USA.
6. Notoatmodjo., 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : PT.Rineka Cipta.
7. Indrawati T., Sari N.K., 2010. Stabilitas Kaplet Asam Mefenamat Dengan Suhu dan Kelembaban Ruang Penyimpanan yang Berbeda, *MAKARA*, 14(2): 75-80.

8. Ansel H., Allen L., Popovich N., 2011. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Bantimore, hal.389.
9. Dewi, A.K., 2013. Isolasi, Identifikasi dan Uji Sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap Amoxicillin dari Sampel Susu Kambing Peranakan Ettawa (PE) Penderita Mastitis Di Wilayah Girimulyo, Kulonprogo, Yogyakarta. *Jurnal Sain Veteriner*. 31(2):138-150.
10. Peace N., Olubukola O., Moshood A., 2012. Stability of reconstituted amoxicillin clavulanate potassium under simulated in-home storage conditions, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(1):28-31.
11. Desai K.N., Gokani R.H., 2012, Stability Study : Regulatory Requirement. *International Journals of Advances in Pharmaceutical Analysis*. 2(3):62-67.
12. Rorong J., Aritonang H., ranti F.P., 2008. Sintesis Metil Ester Asam Lemak dari Minyak Kelapa Hasil Pemanasan, *Chem, Prog*, 1(1): 9-18.
13. Rahayu F.A., Ishartani D., Anandito R.B.K., 2014. Kajian Umur Simpan Manisan Tomat (*Lycopersicum Esculentum Mill*) dengan Pengawet Natrium Benzoat, *Jurnal Teknosains Pangan*, 3(1):53-62.