

FORMULASI DAN UJI STABILITAS FISIK GEL EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L) MENGGUNAKAN VARIASI BASIS GEL

FORMULATION AND STABILITY TEST OF GEL ETHYL ACETATE EXTRACT OF GREEN BETEL LEAF (*Piper betle* L) USING GEL BASED VARIATIONS

¹Muliana Hafid, ²Hesti Setiawati, ³Intan Pratiwi
⁴Sasmita Laspin, ⁵Dina Audia

¹Program Studi Farmasi, Universitas Pancasakti Makassar

²Program Studi Farmasi, Universitas Pancasakti Makassar

^{3,4,5} Program Studi S1 Farmasi Universitas Pancasakti

Email : mulianahafid.apoteker28@gmail.com

ABSTRAK

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik yang dihasilkan dari basis gel Na. CM, HEC (*Hydroxyethyl Cellulosa*) dan Tragakan dengan menggunakan ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L) dalam bentuk sediaan gel dan untuk mengetahui basis gel yang baik dari Na.CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan Tragakan pada sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L). Metode ekstraksi yang digunakan yaitu dengan cara maserasi menggunakan larutan penyari etil asetat. Uji stabilitas sediaan gel ditentukan berdasarkan pengamatan organoleptik, homogenitas, daya sebar, daya lekat, viskositas dan pH pada kondisi sebelum dan sesudah uji stabilitas dipercepat pada suhu 5°C dan 35°C. Ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L) dapat diformulasikan menjadi sediaan gel pada basis gel Na. CMC dan memenuhi syarat mutu fisik. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada sediaan formula I dan IV basis gel Na.CMC pada nilai pH, Viskositas dan Daya Sebar menunjukkan nilai yang memenuhi syarat, baik sebelum dan sesudah uji stabilitas dipercepat dibandingkan pada formula II dan V pada basis HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan formula III dan VI pada basis Tragakan.

Kata kunci : Daun Sirih hijau (*Piper betle* L), Na.CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulosa*), Tragakan, Gel, Uji Stabilitas

ABSTRACT

The skin is the outermost organ and limits it from the human environment. This study aims to determine the physical stability produced from the base of Na gel. CM, HEC (Hydroxyethyl Cellulosa) and Tragakan using ethyl acetate extract of green betel leaf (*Piper betle* L) in gel dosage form and to find out a good gel base from Na.CMC, HEC (Hydroxyethyl Cellulose) and Tragakan on ethyl extract gel preparations green betel leaf acetate (*Piper betle* L). The extraction method used is by maceration using ethyl acetate extraction solution. The gel preparation stability test was determined based on observations of organoleptic, homogeneity, dispersion, adhesion, viscosity and pH in the conditions before and after the stability test was accelerated at 5 °C and 35 °C. Green betel leaf extract (*Piper betle* L) can be formulated into gel preparations on the basis of Na gel. CMC and meet physical quality requirements. The observations showed that on the preparation of formula I and IV Na.CMC gel base on pH, Viscosity and Scattering values showed that the requirements were met, both before and after the stability test was accelerated compared to formulas II and V on the basis of HEC (Hydroxyethyl Cellulose) and formulas III and VI on the basis of Tragakan.

Keywords: Green Betel Leaf (*Piper betle* L), Na.CMC, HEC (Hydroxyethyl Cellulosa), Tragging, Gel, Stability Test

PENDAHULUAN

Kulit adalah organ tubuh yang pertama kali terkena polusi oleh zat-zat yang terdapat di lingkungan hidup kita, termasuk jasad renik (mikroba) yang tumbuh dan hidup di lingkungan kita. Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia. Kulit merupakan organ yang esensial dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitive, serta bervariasi pada keadaan iklim, umur, jenis kelamin, ras dan lokasi tubuh (Anwar, 2012).

Jerawat biasanya muncul pada permukaan kulit wajah, leher, dada dan punggung pada saat kelenjar minyak pada kulit terlalu aktif sehingga pori-pori kulit akan tersumbat oleh timbunan lemak yang berlebihan. Jika timbunan itu tercampur dengan keringat, debu dan kotoran lain, maka akan menyebabkan timbunan lemak dan bintik hitam diatas yang disebut komedo. Pada komedo terdapat bakteri, maka terjadilah peradangan yang dikenal dengan jerawat yang ukurannya bervariasi mulai dari kecil sampai ukuran besar serta berwarna merah, kadang-kadang bernanah serta menimbulkan rasa nyeri. (Pelen dkk, 2016). Bakteri *Staphylococcus epidermidis* umumnya dapat menimbulkan penyakit pembengkakan (abses)

seperti jerawat, infeksi kulit, infeksi saluran kemih, dan infeksi gingival (Yulianingsih, 2012).

Daun sirih hijau mengandung berbagai macam kandungan kimia, antara lain minyak atsiri, terpenoid, tanin, polifenol serta steroid. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam tumbuhan sirih hijau tidak seluruhnya merupakan senyawa polar, namun juga terdapat senyawa non polar ataupun semi polar dan bersifat lipofil, sebagaimana yang terkandung pada tanaman tingkat tinggi pada umumnya. Pelarut etanol, etilasetat dan n-heksan merupakan pelarut organik yang banyak digunakan dalam proses ekstraksi, yang dapat melarutkan senyawa flavonoid, saponin, aglikon flavonoid, steroid dan lain-lain (Kursia dkk, 2016)

Sediaan farmasi yang baik sebagai penyembuh jerawat adalah sediaan semi padat yaitu salep, gel, dan krim. Sediaan semi padat merupakan sediaan yang lunak, mudah dioleskan, dan digunakan sebagai obat kulit dan membran mukosa, dimana obat harus larut atau terdispersi homogen dalam pembawa obat (basis). Salah satu sediaan semi padat yang akan dipilih dalam penelitian ini adalah sediaan gel. Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 2008). Penggunaan gel lebih disukai karena sediaan gel memiliki kandungan air yang bersifat mendinginkan,

menyejukkan, melembabkan, mudah penggunaannya, mudah berpenetrasi pada kulit, sehingga memberikan efek penyembuhan yang lebih cepat sesuai dengan *gelling agent* yang digunakan (Ansel, 2005).

Formulasi gel membutuhkan senyawa *gelling agent* sebagai bahan pembentuk gel. *Gelling agent* bermacam-macam jenisnya, diantaranya adalah Na. CMC dan HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) merupakan basis gel golongan polimer semi sintetik dan Tragakan termasuk basis gel golongan gom alam.

Berdasarkan uraian tersebut maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang khasiat daun sirih hijau sebagai penyembuh jerawat yang dikembangkan dalam bentuk sediaan Farmasi yaitu gel dengan berbagai jenis basis gel (*gelling agent*).

Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L) dapat diformulasikan menjadi sediaan gel menggunakan basis gel yaitu Na. CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan Tragakan dapat menghasilkan stabilitas fisik yang baik ?
2. Pada basis gel (*gelling agent*) yang manakah yaitu Na. CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan Tragakan yang menghasilkan sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L) dengan stabilitas fisik yang baik ?

Tujuan penelitian

1. Untuk mengetahui stabilitas fisik yang dihasilkan dari basis gel Na. CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan Tragakan dengan menggunakan ekstrak etil asetat daun sirih hijau dalam bentuk sediaan gel.
2. Untuk mengetahui basis gel yang baik dari Na. CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan Tragakan pada sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper Betle* L).

Manfaat penelitian

1. Memberikan informasi mengenai pemanfaatan ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L) dalam bentuk sediaan gel.
2. Memberikan informasi mengenai stabilitas fisik sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L) pada beberapa jenis basis gel seperti: Na. CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan Tragakan.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan

Alat yang digunakan adalah batang pengaduk, bejana maserasi, cawan porselin, climatic chamber, cutter/pisau, gegap kayu, gelas kimia, gelas ukur, hot plate, lumpang dan alu, objek glass, pH meter, *vacumrotary*

evaporator, sendok tanduk, talenan, timbangan digital, dan timbangan analitik, tube gel dan viskometer.

Bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan adalah Aquadest, ekstrak etil asetat daun sirih hijau, etil asetat 90%, propilenglikol, kain flannel, Na. CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*), tragakan, kertas perkamen, kertas saring, metil paraben dan propil paraben.

Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2019 – September 2019 di Laboratorium Farmasetika Jurusan Farmasi Universitas Muslim Indonesia dan di Laboratorium Sekolah Tinggi Farmasi Makassar.

Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah Pohon Sirih hijau (*Piper betle* L) yang diperoleh dari Desa Molinese, Kabupaten Konawe Selatan, Sulawesi Tenggara.

Sampel penelitian

Ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L) yang kemudian diformulasi dalam bentuk gel dengan tiga basis gel (*gelling agent*) yaitu Na.CMC, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) dan Tragakan.

Prosedur kerja

Pengolahan sampel

Disiapkan daun sirih hijau, kemudian daun sirih hijau disortasi basah lalu dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel, selanjutnya dirajang atau dipotong kecil-kecil, kemudian dikeringkan sampel dengan cara diangin-anginkan, lalu disortasi kering untuk memisahkan benda-benda asing, setelah itu diserbukkan sampel dengan cara diblender.

Ekstraksi dengan maserasi

Ditimbang serbuk daun sirih hijau sebanyak 600 gram, dan dimasukkan kedalam wadah maserasi, lalu ditambahkan etil asetat 90% sebanyak 6000 mL, ditutup dan direndam selama 6 jam pertama terlindungi dari cahaya sambil diaduk sesekali. Kemudian didiamkan selama 18 jam. Dipisahkan maserat dengan cara filtrasi (maserat 1). Diulangi proses tersebut sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama (maserat 2, maserat 3). Dikumpulkan semua maserat, lalu diuapkan dengan vacuum rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental (Farmakope Herbal Indonesia, 2009).

Pembuatan sediaan gel

Disiapkan alat dan bahan, ditimbang bahan sesuai perhitungan, kemudian ditaburkan Na.CMC dalam 10 mL aquadest yang sudah melalui proses pemanasan dan didiamkan hingga dingin dalam lumpang, pengembangan dilakukan sampai terbentuk mucilago

(Campuran I), dan untuk campuran II dilarutkan metil paraben dan propil paraben menggunakan propilenglikol dalam gelas kimia kemudian ditambahkan ekstrak daun sirih hijau, setelah itu dimasukkan campuran II sedikit demi sedikit ke dalam campuran I digerus hingga homogen (Campuran III), lalu ditambahkan sisa aquadest ke dalam campuran III sedikit demi sedikit sambil terus digerus sampai terbentuk massa gel yang homogen, kemudian dimasukkan massa gel yang telah homogen ke dalam wadah gel dan diberi etiket. Dilakukan prosedur yang sama pada formula II, III tetapi untuk pembuatan formula IV, V dan VI tanpa menggunakan ekstrak etil asetat daun sirih hijau dan hanya menggunakan basis gel Na. CMC pada formula IV, HEC (*Hydroxyethyl Cellulose*) pada formula V, dan Tragakan pada formula VI dan zat tambahan lainnya.

Evaluasi sediaan gel

1) Uji Stabilitas dipercepat

Salah satu cara mempercepat evaluasi kestabilan adalah dengan penyimpanan dipercepat dilakukan di climatic chamber pada suhu 5°C dan suhu 35°C (1 siklus selama 24 jam) selama 10 siklus (Ida dkk, 2012). Semua evaluasi fisik dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat.

2) Pengujian organoleptik

Uji organoleptik dilakukan secara visual dan dilihat secara langsung bentuk, warna, bau, dari gel yang di

buat. Gel biasanya jernih dengan konsentrasi setengah padat (Ansel, 1989).

3) Pengujian homogenitas

Pengujian homogenitas dilakukan dengan mengoleskan gel pada sekeping kaca atau bahan transparan lain yang cocok, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar (Dirjen POM, 1985).

4) Pengujian viskositas

Dalam pengujian viskositas alat yang digunakan untuk uji viskositas adalah viskometer *Brookfield*, kemudian disiapkan sampel ke dalam gelas tester selanjutnya rotor dipasang pada viskotester dan diturunkan hingga terendam ke dalam sampel sampai pada garis batas rotor. Kepala rotor harus berada pada posisi tengah dari sampel. Ukuran rotor disesuaikan dengan kekentalan sampel, kemudian dipasang rotor nomor 7 dengan kecepatan 50 rpm. Viskotester dinyalakan dan dibaca viskositas sampel pada alat. Nilai viskometer gel yang baik yaitu 2000-4000 cps (Garg dkk, 2002). Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat.

5) Pengujian pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter yang terlebih dahulu dikalibrasi dengan

aquadest pada pH 7 kemudian diukur pH sediaan. Pengukuran ini untuk mengetahui cocok tidaknya gel jika diberikan pada kulit, gel yang terlalu asam atau terlalu basa akan menimbulkan iritasi pada kulit (Ida dkk, 2012). Sediaan topikal sebaiknya memiliki pH yang berada dalam rentang pH balance yaitu 4,5-6,5 (Traggono dan Latifah, 2007). Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat.

6) Pengujian daya lekat

Sampel 0,25 gram diletakkan diantara 2 glass objek pada alat uji daya lekat, kemudian ditekan beban 1 kg selama 5 menit, beban diangkat dan diberi beban 80 gram pada alat dan dicatat waktu pelepasan gel (Miranti, 2009). Daya lekat gel yang baik adalah

lebih dari 1 detik, semakin lama gel melekat maka semakin banyak zat aktif yang diabsorpsi dan gel akan memberikan efek terapi yang lebih optimal (Voight, 1995). Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat.

7) Pengujian daya sebar

Sebanyak 0,5 gram gel diletakkan dalam kaca bulat, kaca lainnya diletakkan di atasnya dan dibiarkan selama 1 menit. Setelah itu, ditambahkan 150 gram beban tambahan dan didiamkan selama 1 menit lalu diukur diameter yang konstan (Astuti dkk, 2010). Gel dikatakan baik jika daya sebar sebanyak 5-7 cm (Garg dkk, 2002). Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 Hasil pengujian organoleptis sediaan gel ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L.*)

Formula	Kondisi					
	Sebelum (25°C)			Sesudah (5°C dan 35°C)		
	Warna	Bau	Bentuk	Warna	Bau	Bentuk
I	Hijau tua	Khas Daun Sirih	Kental	Hijau tua	Khas Daun Sirih	Agak encer
II	Hijau muda	Khas Daun Sirih	Kental	Hijau muda	Khas Daun Sirih	Agak encer
III	Hijau muda	Khas Daun Sirih	Kental	Hijau muda	Khas Daun Sirih	Agak encer
IV	Bening	Tidak Beraroma	Kental	Bening	Tidak beraroma	Agak encer
V	Putih	Tidak	Kental	Putih	Tidak	Sangat

		Beraroma			beraroma	Kental
VI	Putih	Tidak Beraroma	Encer	Putih	Tidak beraroma	Kental

Tabel 2 Hasil Pengujian Homogenitas Sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle L.*).

Formula	Kondisi		Syarat
	Sebelum (25°C)	Sesudah (5°C dan 35°C)	
I	Homogen	Homogen	Tidak Terdapat butiran kasar (Homogen)
II	Homogen	Homogen	
III	Homogen	Homogen	
IV	Homogen	Homogen	
V	Homogen	Homogen	
VI	Homogen	Homogen	

Tabel 3. Hasil Pengujian pH Sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle L.*)

Formula	Kondisi		Syarat
	Sebelum (25°C)	Sesudah (5°C dan 25°C)	
I	5,48	5,18	4,5 – 6,5
II	5,04	3,34	
III	5,67	5,69	
IV	6,40	6,40	
V	6,97	6,92	
VI	6,49	6,62	

Tabel 4. Hasil Pengujian Viskositas Sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle L.*).

Formula	Kondisi		Syarat
	Sebelum (25°C)	Sesudah (5°C dan 35°C)	
I	23.120 cps	16.480 cps	3.000 – 50.000 cps
II	19.120 cps	18.560 cps	
III	18.080 cps	14.800 cps	
IV	43.700 cps	34.000 cps	

V	51.440 cps	61.600 cps
VI	9.120 cps	11.760 cps

Tabel 5. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L).

Formula	Kondisi		Syarat
	Sebelum (25 °C)	Sesudah (5°C dan 35°C)	
I	5,4 cm	5,7 cm	5 – 7 cm
II	5 cm	5,2 cm	
III	5,2 cm	6,3 cm	
IV	5,6 cm	5,2 cm	
V	4,4 cm	3,8 cm	
VI	6,6 cm	6,2 cm	

Tabel 6. Hasil Pengujian Daya Lekat Sediaan gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau (*Piper betle* L).

Formula	Kondisi		Syarat
	Sebelum (25°C)	Sesudah (5°C dan 35°C)	
I	5 detik	3 detik	> 1 detik
II	4 detik	3 detik	
III	3 detik	2 detik	
IV	7 detik	6 detik	
V	8 detik	9 detik	
VI	1 detik	2 detik	

PEMBAHASAN

Penggunaan etil asetat karena mengacu pada penelitian sebelumnya dan etil asetat merupakan pelarut universal karena dapat melarutkan senyawa yang bersifat polar maupun non polar (Kursia, dkk, 2016). Sebagaimana kita ketahui, senyawa-senyawa yang terkandung dalam tumbuhan daun sirih hijau tidak seluruhnya merupakan senyawa polar, namun juga terdapat

senyawa non polar ataupun semi polar dan bersifat lipofil.

Pada formula gel ekstrak etil asetat daun sirih hijau yang dibuat juga dilakukan beberapa pengujian diantaranya uji organoleptik, uji homogenitas, uji daya sebar, uji daya lekat, uji pH, uji viskositas, dan uji stabilitas dipercepat.

Pada uji organoleptik, yang diamati adalah warna, bau dan bentuknya. Pada pengamatan

warna tidak terdapat perubahan sebelum dan setelah uji stabilitas dipercepat dimana warna sediaan pada formula I berwarna hijau tua, formula II dan III berwarna hijau muda, formula IV berwarna Bening, dan formula V dan VI berwarna putih. Pada pengamatan bau baik sebelum dan setelah uji stabilitas juga tidak terjadi perubahan bau pada sediaan gel, dimana gel pada formula I II dan III menghasilkan bau khas daun sirih hijau dan pada formula IV, V dan VI tidak berbau. Pada pengamatan bentuk sediaan baik sebelum dan setelah uji stabilitas dipercepat memiliki perbedaan, dimana pada saat sebelum uji stabilitas dipercepat pada formula I, II, III, dan IV memiliki bentuk sediaan kental, namun setelah uji stabilitas dipercepat memiliki bentuk sediaan agak encer, pada formula V bentuk sediaan kental berubah menjadi sangat kental, sedangkan pada formula VI terjadi perubahan dimana bentuk sediaan encer menjadi agak kental.

Selanjutnya dilakukan pula uji homogenitas, pada uji homogenitas tidak terdapat butiran-butiran kasar (Dirjen POM, 1985).

Selanjutnya uji daya sebar, uji daya sebar dilakukan untuk menjamin pemerataan gel saat diaplikasikan pada kulit (Voight, 1994). Menurut Garg, 2002, daya sebar gel yang baik antara 5 – 7 cm. Dari hasil penelitian, dimana pada sebelum uji stabilitas terdapat perbedaan nilai sebar pada tiap formula, dimana pada formula I dan IV digunakan basis gel Na.CMC dengan adanya penambahan ekstrak pada formula I tidak menurunkan daya penyebaran

gel. Hal ini dikarenakan saat Na.CMC dimasukan kedalam air, Na⁺lepas dan diganti dengan ion H⁺ dan membentuk CMCH yang akan meningkatkan viskositas, untuk formula II dan V menggunakan basis HEC(*Hydroxyethyl Cellulose*), dengan adanya penambahan ekstrak pada formula II dapat menurunkan nilai viskositas sehingga dapat meningkatkan daya penyebaran gel, sedangkan untuk formula III dan VI, dengan *gelling agent* tragakan dengan adanya penambahan ekstrak pada formula III dapat menaikkan viskositas (lebih kental), sehingga daya sebar formula III akan lebih kecil dibandingkan formula VI tanpa ekstrak,

sedangkan untuk nilai penyebaran setelah uji stabilitas pada formula I, II, III, terjadi peningkatan sedangkan untuk formula IV, V dan VI terjadi penurunan tetapi kelima formulasi ini masih masuk dalam range syarat daya sebar dimana range daya sebar yaitu 5-7 cm, tetapi untuk formula V tidak termasuk dalam range daya sebar diakibatkan nilai viskositas yang tinggi pada basis gel HEC(*Hydroxyethyl Cellulose*) dan tidak adanya penambahan ekstrak pada formula V. Penurunan dan peningkatan ini kemungkinan diakibat dari perubahan suhu yang ekstrim selama uji stabilitas.

KESIMPULAN

1. Ekstrak daun sirih hijau dapat diformulasikan menjadi sediaan gel dengan menggunakan basis Na.CMC dengan stabilitas fisik yang

lebih baik dibandingkan dengan basis HEC (*Hydroxyethyl Cellulosa*) dan Tragakan.

2. Jenis basis gel yang memberikan stabilitas fisik gel yang paling baik adalah Na. CMC

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka disarankan untuk melakukan penelitian selanjutnya terhadap bentuk sediaan yang berbeda dengan konsentrasi dan basis yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah MN. 2009. *Daya Hambat Infusum Daun Sirih Terhadap Pertumbuhan staphylococcus aureus yang Diisolasi dari Denture Stomatis*. Medan: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara
- Agoes, Goeswin. 2008, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, Penerbit ITB, Bandung.
- Anief, Moh. 2007, *Farmasetika*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Ansel, H. C. 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Ansel, H. C. 2008, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Ansel, H.C., 1998, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Anwar, Effionora., Prof. Dr., Ms, Apt. 2012, *Eksipien dalam Sediaan Farmasi Karakteristik dan Aplikasi*. Dian Rakyat. Jakarta
- Astuti I. Y., D. Hartanti, dan A. Aminiati, 2010, *Peningkatan Aktivitas Antijamur Candida albicans Salep Minyak Atsiri Daun Sirih (Piper betle L.) Melalui Pembentukan Kompleks Inklusi Dengan B-Siklodekstrin*, Majalah Obat Tradisional
- Bodmeier R. dxan Siepman J. 1999. *Nondegradable Polymer for drug Deliveryin Maththiwitz, Encylopedia of Controlled drug Delivery*. Vol I, A wiley-Interscience Publication Canada
- Burt S. 2004. *Essensial Oil Their Antibacterial Properties Application in Food*. Elsevier International Journal of Food Microbiology.
- Datta A, Shreya Ghos, H Dastidar Mukesh Sigh. 2011. *Antimicrobial Property of Piper betle Leaf Against Clinical Isolates of Bacterial*. International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR).
- Depkes RI. 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Dirjen POM. 1985, *Formularium Kosmetika Indonesia*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta

Fatmawaty, A., Nisa, M., Riski, R. 2012. *Teknologi Sediaan Farmasi*. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi. Makassar

Garg, A., Anggarwal, D., Garg, S., Sigla, A.K. 2002. *Spreading of Semisolid Formulation : An Update. Pharmaceutical Technology*. 84-102

Gomez, 1995, *Prosedur statistik untuk penelitian pertanian, Edisi Kedua.*, Penerjemah: Endang samsudin, Justika S. Baharsyah, UIPress, Jakarta.

Heyne K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*. Jakarta. Yayasan Sarana Wana Jaya