

Original Research

## **Formulasi Dan Evaluasi Sifat Fisik Serta Uji Stabilitas Sediaan Edible Film Ekstrak Etanol 96% Seledri (*Apium graveolens L*) Sebagai Penyegar Mulut**

### **Formulation and Evaluation of Physical Properties and Stability Test of Edible Film Ethanol Extract 96% Celery (*Apium graveolens L*) As Mouth Freshner**

Winda Arsita Dewi<sup>1</sup>, Dadang Mulya<sup>2\*</sup>

<sup>1,2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia, Kode Pos 14350

\*E-mail: [dmulyasantosa@gmail.com](mailto:dmulyasantosa@gmail.com)

Diterima: 21/08/2019

Direvisi: 10/09/2019

Disetujui: 21/09/2019

#### **Abstrak**

Sediaan Edible Film merupakan lapisan tipis transparan yang dipotong pada panjang dan lebar tertentu yang dapat segera melarut setelah kontak dengan sedikit air (liur). Seledri (*Apium graveolens L*) merupakan salah satu tanaman yang berkhasiat untuk mengatasi bau mulut yang memiliki kandungan kimia seperti flavonoid dan yang dapat berfungsi sebagai antibakteri, selain itu juga terdapat alkaloid, fenolik, triterpenoid, steroid dan glikosida. Seledri diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan etanol 96% diikuti dengan karakterisasi ekstrak seledri. Formulasi edible film ekstrak etanol 96% seledri dibuat dengan tiga formula F1, F2, dan F3 dengan masing-masing konsentrasi ekstrak etanol 96% seledri 2,5%, 5%, dan 7,5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% seledri dapat diformulasikan menjadi sediaan edible film karena pada evaluasi sediaan edible film yang meliputi organoleptik dan morfologi, keseragaman bobot, ketebalan, pH permukaan film dan waktu hancur memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Sediaan edible film yang memiliki stabilitas yang baik yaitu pada suhu 30oC dan formula yang lebih disukai yaitu pada formula II memiliki rasa, tekstur, bau dan warna yang lebih disukai oleh panelis.

**Kata kunci :** Sediaan Edible Film, Ekstrak, Seledri (*Apium graveolens L*)

#### **Abstract**

Edible Film preparations are transparent thin layers which are cut at a certain length and width which can dissolve immediately after contact with a small amount of water (saliva). Celery (*Apium graveolens L*) is one of the plants that is efficacious to overcome bad breath which has chemical substances such as flavonoids and which can function as antibacterial, besides that there are also alkaloids, phenolics, triterpenoids, steroids and glycosides. Celery was extracted by maceration using 96% ethanol followed by the characterization of celery extract. The edible film formulation of 96% celery ethanol extract was made with three formulas F1, F2, and F3 with each concentration of ethanol extract 96% celery 2.5%, 5%, and 7.5%. The results showed that 96% ethanol extract of celery can be formulated into edible film preparations because the evaluation of edible film preparations including organoleptics and morphology, uniformity in weight, thickness, surface pH of the film and disintegration time met the predetermined requirements. Edible film preparations that have good stability at 30oC and the preferred formula, namely in formula II, have the preferred taste, texture, smell and color by the panelists.

**Keywords:** Edible film preparations, extracts, celery (*Apium graveolens L*)

## PENDAHULUAN

Halitosis (bau mulut) merupakan masalah umum yang terjadi yang dapat menyebabkan tekanan psikologi seperti menurunnya kepercayaan diri seseorang [1]. Halitosis (bau mulut) disebabkan oleh bakteri yang terdapat di rongga mulut yang memproduksi senyawa *volatile sulfur compounds* (VSCs). Senyawa *volatile sulfur compounds* (VSCs) adalah hasil produksi dari aktivitas bakteri anaerob yang menghasilkan senyawa sulfur yang mudah menguap dan berbau tidak enak. Halitosis juga dapat disebabkan karena sisa – sisa makanan yang menumpuk di dalam mulut, kebiasaan merokok, minuman beralkohol dan mengkonsumsi makanan yang mempunyai rasa tajam seperti bawang putih atau bawang merah [2].

Seledri (*Apium graveolens L.*) merupakan tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia yang dapat hidup di dataran tinggi maupun rendah dan biasanya banyak digunakan sebagai bahan pelengkap dalam masakan. Selain itu, seledri mempunyai kegunaan lain yang itu dapat berfungsi antibakteri karena terdapat kandungan senyawa flavonoid, saponin, tannin dan minyak atsiri. Menurut penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak seledri (*Apium graveolens L.*) memiliki efek antibakterial terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dengan Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) sebesar 3,125% [3]. Ekstrak daun seledri (*Apium graveolens L.*) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* pada konsentrasi 100% dengan daya hambat sebesar 5, 1471 mm [4].

Secara tradisional penggunaan seledri untuk menghilangkan bau mulut dilakukan dengan cara mengunyah secara langsung seledri atau meminum jus seledri. Pada saat mengunyah secara langsung memiliki kekurangan yaitu rasa yang tidak enak dan tidak praktis untuk digunakan sehingga menimbulkan ketidaknyamanan. Untuk mempermudah dan memberikan kenyamanan saat penggunaannya maka dibuat dalam bentuk sediaan Edible Film. Sediaan Edible Film atau *Oral dissolving film* (ODF) merupakan lapisan tipis transparan yang dipotong pada panjang dan lebar tertentu yang dapat segera melarut setelah kontak dengan sedikit air (liur).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui formulasi yang baik dari sediaan edible film ekstrak etanol 96% seledri (*Apium graveolens L.*) dan untuk mengetahui sifat fisik dan stabilitas dari sediaan edible film ekstrak etanol 96% seledri (*Apium graveolens L.*).

## METODE

### *Sampel (Bahan) Penelitian*

Bahan yang digunakan pada penelitian yaitu seledri, etanol 96%, ekstrak seledri, gelatin, gliserol (*Brataco*), sorbitol, asam sitrat (*Ensign*), minyak peppermint, natrium benzoat, aqua destilata, dapar fosfat pH 6,8.

## Prosedur kerja

### A. Pembuatan Ekstrak Seledri dengan Maserasi

Seledri disortir terlebih dahulu kemudian dicuci, dan dikeringkan. Setelah kering seledri diserbukan. Maserasi dilakukan dengan perbandingan simplisa (1:5), serbuk seledri dimasukkan ke dalam benjana kemudian ditambahkan dengan pelarut etanol 96% hingga terendam selama  $3 \times 24$  jam dengan sesekali pengadukan. Hasil rendaman kemudian disaring. Filtrat dari rendaman tersebut dilakukan proses remaserasi menggunakan etanol 96% sesuai dengan proses maserasi sebelumnya. Semua maserat di evaporasi pada suhu 40-50°C selama 3 jam menggunakan *rotary evaporator*[3].

### B. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Seledri

Pemeriksaan karakteristik pada ekstrak yang dilakukan pada penelitian meliputi pemeriksaan organoleptis, skrining fitokimia, susut pengeringan, pemeriksaan kadar air, pemeriksaan kadar abu total dan perhitungan rendemen.

### C. Formulasi Sediaan Edible Film

**Tabel 1.** Formulasi Sediaan Edible Film Ekstrak Seledri

Bahan	Formula (%)			Fungsi
	F1	F2	F3	
Ekstrak seledri	2,5	5,0	7,5	Zat aktif
Gelatin	10	15	20	Polimer pembentuk film
Gliserol	1	1	1	Plastisizer
Asam sitrat	0,5	1	1,5	Zat penstimulasi saliva
Sorbitol	0,5	1	1,5	Pemanis & Plasticizer
Glukosa	0,5	1	1,5	Pemanis
Mentol	0,1	0,1	0,1	Perasa
Minyak peppermint	q.s	q.s	q.s	Pegaroma
Natrium benzoate	0,1	0,1	0,1	Pengawet
Aqua dest ad	50	50	50	Pelarut

(Berdasarkan formula yang telah dimodifikasi Harmely, F., 2014).

### D. Pembuatan Sediaan Edible Film Ekstrak Seledri

Gelatin dilarutkan dengan aquadest sampai larut, diaduk selama 15 menit dengan diatas penangas air pada suhu  $\pm 60^{\circ}\text{C}$ . Campurkan gliserol, sorbitol, larutan asam sitrat dalam aquadest, glukosa, mentol yang telah dilarutkan terlebih dahulu, ekstrak seledri, natrium benzoate ditambahkan sambil diaduk sampai homogen, kemudian masukkan minyak peppermint aduk ad homogen. Larutan dicampur ke dalam larutan kental polimer sambil diaduk kemudian diaduk agar homogen. Campuran kemudian didiamkan pada suhu ruang untuk menghilangkan gelembung udara. Setelah gelembung udara tidak ada kemudian

dituang kedalam cetakan dan dikeringkan pada lemari pengering suhu 40°C selama 24 jam. Setelah kering film dikeluarkan dari cetakan dengan hati-hati kemudian dipotong dengan ukuran 2 × 3 cm.

#### **E. Evaluasi Fisik Sediaan Edible Film**

Evaluasi fisik sediaan edible film ekstrak etanol 96% seledri meliputi organoleptis dan morfologi, ketebalan film, keseragaman bobot, pengukuran pH pada permukaan film, ketahanan lipatan dan waktu hancur.

##### **a. Organoleptis dan Morfologi**

Uji organoleptis dilakukan dengan cara mengamati tekstur, bau, warna, dan rasa dari masing-masing sediaan *edible film* [5]. Untuk mengamati bentuk dan permukaan film dilakukan dengan menggunakan alat mikroskop [6].

##### **b. Ketebalan Film**

Edible film diukur ketebalannya menggunakan jangka sorong pada tiga posisi yaitu bagian tepi kiri, bagian tengah, dan bagian tepi kanan film, kemudian hasilnya dirata-rata [7]. Persyaratan ketebalan edible film yaitu 0,33 - 0,41 mm [8].

##### **c. Keseragaman Bobot**

Sepuluh edible film dipilih secara acak dan dihitung berat rata-ratanya dengan neraca analitik. Ambil satu film lalu ditimbang dan dibandingkan dengan berat rata-rata untuk mendapatkan nilai penyimpangan. Persyaratan bobot yang baik harus memasuki rentang yaitu 102 – 138 mg [9].

##### **d. Pengukuran pH Pada Permukaan Film**

Sediaan edible film diletakkan pada cawan petri kemudian dibasahi dengan 10 ml aquadest dan didiamkan selama 5 menit. Setelah itu, pH diukur dengan menggunakan pH meter 6. Persyaratan pH yang dibutuhkan pada edible film yaitu pada range 5,5-7,9 [10].

##### **e. Ketahanan Pelipatan**

Daya tahan lipatan diukur dengan melipat film ditempat yang sama secara terus menerus kemudian dilihat dari jumlah pelipatan yang dilakukan sampai film sobek [11].

##### **f. Waktu Hancur**

Cawan petri dengan diameter 10 cm diisi dengan 10 ml dapar fosfat pH 6,8. Bagian luar cawan petri adalah aqua dest yang diatur suhunya  $37 \pm 0,5$  °C kemudian film diletakkan ditengah cawan petri dan dihitung waktu hingga film melarut [6]. Persyaratan waktu yang dibutuhkan film untuk melarut yaitu 5- 30 detik [9].

#### **F. Uji Stabilitas**

Sediaan edible film dibungkus dengan aluminium foil dikemas dalam wadah kedap tertutup rapat disimpan pada suhu kamar (25°C-30°C) selama 6 minggu, pada suhu dingin (4°C±2°C

rH  $75\% \pm 5\%$ ), dan suhu ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 2 bulan yang dilakukan pengamatan tiap minggunya dengan melakukan evaluasi yang meliputi organoleptis dan morfologi, ketebalan film, bobot, pH dan waktu hancur [12].

### G. Uji Akseptibilitas

Panelis pada penelitian ini berjumlah 20 orang. Sebelum melakukan uji, setiap sukarelawan diharuskan kumur-kumur terlebih dahulu, lalu diletakkan satu film di atas lidah dan dibiarkan film hingga hancur sempurna. Panelis kemudian diminta untuk mengisi kuesioner dan memberikan penilaian terhadap parameter rasa, bau, tekstur dan warna. Penilaian panelis terhadap film dikategorikan ke dalam 5 tingkatan yaitu: sangat suka (5), suka (4), cukup suka (3), kurang suka (2), dan tidak suka (1), selanjutnya dihitung persentase tingkat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Seledri diperoleh dari perkebunan di Tangerang, Banten. Identifikasi tanaman seledri dilakukan di Herbarium Bogoriensis, Pusat Penelitian Biologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Cibinong dan menunjukkan bahwa benar tanaman yang digunakan dalam penelitian adalah spesies *Apium graveolens* yang termasuk dalam suku Apiaceae.



**Gambar 1.** Tanaman Seledri (*Apium graveolens* L.)

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak kental yang didapatkan yaitu sebanyak 150,34 gr dengan hasil rendemen yang didapatkan yaitu 26,28 %. Untuk kadar air pada ekstrak memiliki kadar air sebesar 5,97 %. Kadar abu total pada ekstrak seledri yaitu sebesar 12,48%. Hasil tersebut memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan [13]. Untuk hasil skrining fitokimia pada ekstrak seledri mengandung alkaloid, fenolik, tannin, flavonoid, triterpenoid, steroid dan glikosida.



**Gambar 2.** Sediaan Edible Film Ekstrak Seledri

Pada evaluasi organoleptis pada formula I memiliki warna hijau pucat dengan tekstur yang halus, transparan dan tekstur lengket seperti permen karet karena pada plastisizer memiliki kelebihan konsentrasi sehingga memiliki tekstur yang lengket dan dipengaruhi oleh waktu pengeringan yang kurang lama, memiliki bau aromatis seledri dan rasa yang sedikit manis yang menyegarkan. Pada formula II memiliki warna hijau tua dengan tekstur yang halus kering dan transparan, memiliki bau aromatis seledri dengan rasa yang manis dan menyegarkan. Pada formula III memiliki warna hijau yang sangat tua dengan tekstur yang halus, kering, keras dan transparan disebabkan karena konsentrasi plastisizer kurang sehingga tekstur menjadi kering dan keras, memiliki bau aromatis seledri dengan rasa yang manis, agak pahit dan menyegarkan.



**Gambar 3.** Hasil Pemeriksaan Morfologi Melalui Mikroskop

Untuk pengamatan morfologi pada formula I jika dilihat dengan mikroskop tidak terdapat partikel – partikel kecil yang menandakan bahwa sediaan edible film homogen. Pada formula II dan formula III jika dilihat dengan mikroskop terdapat partikel – partikel kecil yang memandakan bahwa sediaan edible film tidak homogen dan pada semua formula memiliki permukaan film tidak rata dan berongga karena permukaan tersebut berperan dalam proses hancurnya sediaan film bila berkontak dengan air, sehingga air dapat masuk dengan mudah melalui rongga tersebut yang menyebabkan mengembangnya eksipien untuk kemudian hancur.

**Tabel 2.** Hasil Evaluasi Ketebalan Film

No.	Formula	Ketebalan Film (mm)
1.	Formula 1	0,34
2.	Formula 2	0,36
3.	Formula 3	0,39

Pada evaluasi ketebalan film yang didapat yaitu berkisar antara 0,34 mm – 0,39 mm hasil tersebut memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan yaitu untuk ketebalan film tidak lebih dari 0,33 – 0,41 mm dan pada tiap formula memiliki perbedaan variasi ketebalan terjadi karena pada setiap formula mempunyai konsentrasi gelatin sebagai pembentuk polimer film yang berbeda sehingga mempengaruhi ketebalan film sebab semakin tinggi konsentrasi polimer pembentuk film maka akan semakin tebal edible film dan pada pembuatan sediaan menggunakan metode *solvent casting* dimana metode tersebut masih dilakukan secara manual sehingga untuk mengatur ketebalan film yang homogen cukup sulit untuk dilakukan.

**Tabel 3.** Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot

No.	Formula	Keseragaman Bobot (mg)
1.	Formula 1	120,5 ± 0,37
2.	Formula 2	125,1 ± 0,22
3.	Formula 3	130,2 ± 0,24

Pada evaluasi keseragaman bobot yang di dapatkan yaitu berkisar antara 120,5 ± 0,37 - 130,2 ± 0,24 mg, hasil yang didapat memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu tidak lebih dari 102 – 132 mg dan untuk nilai simpangan deviasi pada ketiga formula memiliki hasil yang berbeda karena pada proses pemotongan edible film dilakukan secara manual, sehingga kemungkinan terdapat sedikit perbedaan ukuran antara film yang satu dengan yang lain.

**Tabel 4.** Hasil Evaluasi pH pada Permukaan Film

No.	Formula	pH
1.	Formula 1	6,4
2.	Formula 2	6,6
3.	Formula 3	6,8

Pada evaluasi pH dari ketiga formuasi yaitu antara 6,4 – 6,8. Hasil yang didapatkan memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu pada pH 5,5 – 7,9 sehingga edible film dari ketiga formulasi aman untuk digunakan dan tidak mengiritasi rongga mulut.

Untuk evaluasi ketahanan lipatan dilakukan untuk mengetahui kekuatan mekanik film. Dari hasil pengamatan yang dilakukan pada semua formulasi mempunyai ketahanan yang kuat dimana tidak terjadi robekan pada edible film saat dilakukan pelipatan. Hal tersebut terjadi karena ketahanan pelipatan meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi polimer pembentuk film dan adanya kompatibilitas dengan plastisizer sehingga edible lebih kuat dan tidak rapuh [11].

**Tabel 5.** Hasil Evaluasi Waktu Hancur

No.	Formula	Waktu Hancur (Detik)
1.	Formula 1	22
2.	Formula 2	25
3.	Formula 3	27

Waktu hancur merupakan parameter yang paling penting untuk sediaan film cepat hancur. Pada evaluasi menggunakan dapar fosfat pH 6,8 dengan suhu 37°C, dengan tujuan untuk mengkondisikannya seperti kondisi di dalam rongga mulut. Hasil yang didapatkan untuk ketiga formula yaitu berkisar antara 22 detik – 30 detik hal ini disebabkan karena ketebalan film dari tiap formula mempengaruhi kecepatan waktu hancur dimana semakin kecil ketebalan dari edibel

film maka waktu hancur akan semakin cepat dan hasil tersebut memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan yaitu tidak lebih dari 5 – 10 detik.

Untuk uji stabilitas pada parameter organoleptis dan morfologi pada suhu 30°C, 40°C dan 4°C tidak mengalami perubahan dimana untuk organoleptis dan morfologi masih sama seperti pada pemeriksaan awal.

Untuk parameter ketebalan film pada suhu 4°C pada penyimpanan selama 2 bulan terjadi peningkatan bobot pada ketiga formula, hal ini disebabkan karena pada suhu 4°C dengan rH 75% ± 5% dilakukan penyimpanan pada kulkas sehingga saat dikeluarkan dari kulkas sediaan edible film menjadi berembun dan lembab, karena berembun dan lembab pada sediaan edible film terdapat air yang terserap pada edible film sehingga menyebabkan peningkatan pada bobot.

Untuk parameter ketebalan film pada suhu 40°C dengan rH 75% ± 5% terjadi penurunan ketebalan ukuran pada edible film, hal ini dikarenakan pada suhu 40°C dengan rH 75% ± 5% dilakukan penyimpanan pada oven sehingga edible film menjadi sangat kering dan keras sebab pada edible film menggunakan gelatin sebagai polimer pembentuk film sehingga apabila disimpan pada oven dalam waktu yang lama maka akan menjadi sangat kering sehingga ketebalan film menjadi berkurang.

Untuk parameter pH pada suhu 4°C ± 2°C dengan rH 75% ± 5% dan suhu 40°C dengan rH 75% ± 5% terjadi penurunan pH karena pada sediaan edible film mengandung asam sitrat dengan konsentrasi yang berbeda pada setiap formula. Hal ini terjadi karena asam sitrat yang mempunyai konsentrasi besar akan menurunkan pH pada sediaan edible film selama penyimpanan sebab semakin besar konsentrasi asam sitrat maka semakin besar pelepasan ion H<sup>+</sup> sehingga menyebabkan penurunan pH [14].

Untuk parameter waktu hancur suhu 40°C dengan rH 75% ± 5% terjadi peningkatan pada waktu hancur karena pada suhu 40°C dengan rH 75% ± 5% dilakukan penyimpanan pada oven sehingga edible film menjadi sangat kering dan keras yang menyebabkan edible film menjadi lama untuk berkontak dengan air sehingga edible film untuk hancur membutuhkan waktu sedikit lama.

Uji akseptibilitas pada formula II lebih disukai karena memiliki bau aromatis seledri yang segar, memiliki rasa manis dan pedas yang tidak berlebihan, memiliki tekstur yang halus, kering dan transparan dan memiliki warna hijau tua yang lebih menarik.

## **KESIMPULAN**

Ekstrak etanol 96% seledri dapat diformulasikan menjadi sediaan edible film dan formulasi yang lebih disukai yaitu pada formula II. Pada sediaan edible film pada formula I, II dan III mempunyai sifat fisik yang baik karena memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan dan pada suhu 30°C ± 2°C mempunyai stabilitas yang baik dimana selama penyimpanan 6 minggu tidak



terjadi perubahan baik pada organoleptis, morfologi, keseragaman bobot, ketebalan film, pH permukaan film dan waktu hancur.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Newman, T. Review: Bad Breath (Halitosis): Causes, Diagnosis. (15):2, 2016.
2. Mokeem, S. A. Halitosis : A Review of the Etiologic Factors and Association with Systemic Condition and its Management. The Journal of Contemporary Denta Practice. November – December 2014, 15 (6) : 806-811.
3. Suwito Bafianti Maharani, M. R.; Umijati, S. Efektivitas Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L. var. *secalium* Alef.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans* sebagai Alternatif Obat Kumur. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala. 2017, 159-163.
4. Dewi Majidah, D. W.; Gunandi, A. Daya Antibakteri Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans* sebagai Alternatif Obat Kumur. Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. 2014.
5. Bhyan, B.; Jangra, S.; Kaur, M. Orally Fast Dissolving Films : Innovations in Formulation and Technology. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2011, 9(2) : 50-57.
6. Parejiya B. Punit, R. C.; Dhamik m. Mehta, P. K. Quick Dissolving Films of Nebivolol Hydrochloride : formulation and optimization by a simplex lattice design. Journal of Pharmaceutical Investigation. 2013, 43 : 343 -351.
7. Ratnawati, A.; D. I. R.; A. Supardi. Sintesis dan Karakterisasi Kolagen dari Teripang-Kitosan sebagai Aplikasi Pembalut Luka. Jurnal fisika dan Terapannya. 2013, 1(2).
8. Basu, B.; P. Desai. Design and Evaluation of Fast Dissolving Film of Domperidon. International Research of Pharmacy. 2012, 3(9): 134-145.
9. Patil, P.; S.K. Shrivastava. Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2012, *ISSN (Online): 2319-7064*.
10. Rooban, T.; G. Mishra, J. Elizabeth; K. Ranganathan ; T. R. Saraswathi. Effect of Habitual Arecanut Chewing on Resting Whole Mouth salivary Flow Rate and pH. *Indian J. Med Sci*. 2006, 60(3):95-105.
11. Panchal S., M. H; Aarti Bagada, K. Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Ropinirole Hydrochloride by Using Pullulan Polymers. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allie Sciences*. 2012, Vol. 1 (3) : 60-72.
12. Praptiwi *et al.* Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik Dan Sinersis Sediaan Gel Yang Mengandung Minoksidil, Apigenin Dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens* L.). *Bul. Peneliti Kesehatan*. 2014, Vol. 42, 213-222.
13. DepKesRI. Suplemen I Farmakope Herbal Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2010.
14. Lehninger, A., L. Dasar-Dasar Biokimia. Penerjemah: M. Thenawijaya. Jakarta : Penerbit Erlangga; 1982.