

B.9

J.u.r.n.a.l I.l.m.i.a.h

FARMASI

(Scientific Journal of Pharmacy)



JIF	Vol. IV	No. 1	Halaman 1 - 63	Yogyakarta Maret - 2007	ISSN 1693 - 8666
-----	---------	-------	-------------------	----------------------------	---------------------

JURNAL ILMIAH FARMASI
(SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACY)

PIMPINAN UMUM/PENANGGUNG JAWAB

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

WAKIL PIMPINAN UMUM/WAKIL PENANGGUNG JAWAB

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UII

MITRA BESTARI

Prof. Dr. Wiryatun Lestariana, Apt
Prof. Dr. Sudibyo Martono, MS., Apt
Dr. Tedjo Yuwono, Apt
Dr. Zullies Ikawati, Apt

DEWAN EDITOR

Ketua	: Saepudin, M.Si., Apt
Sekretaris	: Rochmy Istikharah, S.Farm., Apt
Anggota	: Hady Anshory, S.Si., Apt Pinus Jumaryatno, M.Phil., Apt Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M.Si., Apt

Penerbit

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Alamat Penerbit

Jurusan Farmasi FMIPA UII
Jl. Kaliurang Km 14,4 Yogyakarta 55584
Telp. (0274) 896439 ext. 3023
Email: jif@uii.ac.id

DAFTAR ISI

Daftar Isi	i
Pengantar Dari Dewan Editor	iii
Research	
Efek Antiproliferasi Ekstrak Kloroform dari <i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff.) Boerl. Pada Titisan Sel Kanker Manusia <i>Kintoko, Azimahtol Hawarlah Lope Pihie</i>	1
Karakteristik Spektra Infrared (IR) Kulit Udang, Khitin, dan Khitosan yang Dipengaruhi oleh Proses Demineralisasi, Deproteinisasi, Deasetilasi I, dan Deasetilasi II <i>Feris Firdaus, Endang Darmawan, Sri Mulyaningsih</i>	11
Ketoksikan Akut Tablet effervescent dari Ekstrak Daun Sirih (<i>Piper battle L.</i>) Pada Tikus Putih Betina Galur Wistar <i>Farida Hayati, Retno Murwanti, Wahyu Utaminigrum</i>	23
Stabilitas Fisik Emulsi Ganda <i>Virgin Coconut</i> <i>Oil</i> (VCO) Menggunakan Emulgator SPAN 80 dan TWEEN 40 <i>Yandi Syukri, Freftina Sari, Siti Zahliyatul</i>	33
Formulasi Tablet Effervescent dari Ekstrak Ginseng Jawa (<i>Talinum paniculatum</i>) Dengan Variasi Kadar Pemanis Aspartam <i>Hady Anshory, Yandi Syukri, Yenita Malasari</i>	43
Kondisi Optimum Analisis Multikomponen Asam Amino Dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi <i>M. Hatta Prabowo</i>	49
Klinika	
Perbandingan Penggunaan Antibiotika Pada Pengobatan Pasien Infeksi Saluran Kemih yang Menjalani Rawat Inap di Salah Satu RSUD di Yogyakarta <i>Saepudin, Riha! Yuliana Sulistiawan, Suci Hanifah</i>	57

PENGANTAR DARI DEWAN EDITOR

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah Ta'ala yang telah menganugerahkan kesempatan dan kekuatan, sehingga edisi pertama Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF) Vol 4. N0. 1, tahun 2007 dapat diterbitkan. Pada edisi ini dimuat 7 (tujuh) artikel yang terdiri dari 6 (enam) artikel pada kelompok *Research* dan 1 (satu) artikel pada kelompok *Klinika*. Artikel-artikel pada kelompok *Research* diantaranya mengetengahkan topik farmakologi dan teknologi farmasi. Artikel yang disajikan pada kelompok *Klinika* mengulas tentang topik perbandingan penggunaan antibiotika di salah satu rumah sakit di Yogyakarta.

Besar harapan kami semua artikel yang disajikan dalam edisi ini dapat memberikan manfaat dan menambah wawasan pembaca mengenai perkembangan penelitian dan wacana di bidang farmasi dan kesehatan. Saran dan kritik membangun dari pembaca sangat kami nantikan. Begitu pula, kami mengundang pembaca untuk berpartisipasi mengirimkan artikel untuk dimuat dalam jurnal ini. Bagi pembaca yang berminat, dapat mencermati aturan pengiriman artikel yang sudah ditetapkan dan segera mengirimkannya ke alamat redaksi.

Akhirnya, kami ucapkan selamat membaca dan selamat mencermati, dan tak lupa kami mohon maaf apabila terdapat kesalahan dan kelalalan dalam penerbitan edisi ini.

Jogjakarta, April 2007

Dewan Editor

KETOKSIKAN AKUT TABLET *EFFERVESCENT* DARI EKSTRAK DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) PADA TIKUS PUTIH BETINA GALUR WISTAR

Farida Hayati¹⁾, Retno Murwanti²⁾, Wahyu Utamingrum³⁾

¹⁾ Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

²⁾ Fakultas Farmasi Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

ABSTRACT

A research on acute toxicity of effervescent tablet from Piper betle leaf extractum on wistar albino female rats was done. This research aimed to determine acute toxicity potential of effervescent tablet from piper betle leaf extractum, evaluated clinical symptom that perhaps occur due to the giving of effervescent tablet, single dosage orally on 24 hours to 15 days observation. The research uses female rats, which are divided into 5 groups. Group I was negative control with aquadest. Group II was given sample with 0,38 g/kgBW dosage. Then, succesively group III with 1,03 g/kgBW dosage, group IV with 2,79 g/kgBW dosage and group V was given test sample with highest dosage, that was 7,50 g/kgBW dosage. On the basis of data analysis result having been performed both quantitatively and qualitatively, it could be said that in general, the giving of effervescent tablet from Piper betle leaf extractum single dosage orally on female rats from 0,38 g/kgBW dosage to highest level (7,50 g/kgBW) or approximately 19,74 times of therapy dosage, didn't cause toxic effect which causing damage on lung, liver, kidney, heart, spleen, stomach and intestine. It didn't cause mortality on research animal. So we can determine the quasi LD₅₀, that was bigger than 7,50 g/kgBW, according to Loomis criteria (1978), that acute toxicity potential of effervescent tablet from piper betle extractum was practically not toxic category. Thus based on ANOVA result with 95 % significance level, it could be said that the giving of effervescent tablet from piper betle leaf extractum didn't show significant differences to average body weight changes and organ weight.

Keywords : acute toxicity, effervescent tablet, Piper betle

PENDAHULUAN

Sasaran hasil riset nasional tahun 2025 di bidang obat bahan alam adalah terproduksinya hasil eksplorasi sumber daya alam Indonesia oleh industri lokal (Agenda Riset Nasional 2006-2009). Hal itu memerlukan banyak studi eksplorasi obat bahan alam Indonesia. Oleh karenanya saat ini banyak dikaji pemanfaatan kekayaan alam Indonesia sebagai sumber obat tradisional yang digunakan secara turun temurun dalam upaya pemeliharaan atau peningkatan taraf kesehatan. Daun sirih merupakan bahan menginang yang memiliki sifat *vulnerary* (menyembuhkan luka), menahan pendarahan, menguatkan gigi dan membersihkan tenggorokan. Ada pula yang menyatakan daun sirih selain memiliki kemampuan antiseptik juga mempunyai kekuatan sebagai antioksidasi dan fungisida. Ekstraknya dapat digunakan baik

secara internal maupun eksternal untuk varises serta mencegah radang gusi dan tenggorokan (Mulyono & Mulyanti, 2004).

Berdasarkan informasi empirik tersebut, muncul berbagai usaha untuk mengembangkan obat tradisional menjadi sebuah sediaan yang lebih efektif dalam penggunaannya. Salah satunya adalah formulasi dan pembuatan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih oleh Mustofa (2005). Diharapkan dengan bentuk sediaan tablet buih, dapat lebih mempermudah penggunaannya dan efek terapi yang diinginkan akan lebih cepat terasa. Tata laksana pengembangan dan pemanfaatan obat tradisional dilakukan melalui beberapa langkah. Setelah diketahui obat tradisional tersebut berkhasiat secara empirik dan tidak menimbulkan efek samping maka dilakukan uji praklinik yang menentukan keamanan melalui uji toksisitas dan menentukan khasiat melalui uji farmakodinamik, standarisasi secara sederhana, standarisasi secara teknologi farmasi dan uji klinik pada orang sakit atau orang sehat. Setelah terbukti manfaat dan keamanannya, maka obat tradisional dapat dipakai dalam pelayanan kesehatan (Anonim, 2000).

Kajian keamanan diperlukan untuk menentukan jaminan keamanan produk obat tradisional. Oleh karenanya perlu adanya informasi yang menyampaikan tentang potensi ketoksikan tablet *effervescent*. Dalam penelitian ini tablet *effervescent* merupakan tablet *effervescent* ekstrak daun sirih yang telah dibuat oleh Mustofa (2005). Evaluasi potensi ketoksikan tersebut dapat dilihat dari nilai LD_{50} yang diperoleh dalam uji ketoksikan akut.

METODE PENELITIAN

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) hasil penelitian Mustofa (2005) dengan komposisi ekstrak daun sirih dan bahan tambahan lainnya, hewan uji yang digunakan adalah 40 ekor tikus putih betina galur wistar umur 8-12 minggu dengan berat badan antara 180-220 gram yang diperoleh dari Pengembangan Hewan Percobaan Mandiri (PHPM) Ketingan Sindumartani Sleman, serta formalin 10 % untuk fiksasi organ dan aquades untuk melarutkan.

Empat puluh ekor tikus betina dibagi menjadi lima kelompok secara acak, masing-masing kelompok uji terdiri dari delapan ekor tikus betina. Pembagian peringkat dosis dengan faktor perkalian tetap, dengan rincian pengelompokan sebagai berikut: kelompok I (kelompok kontrol negatif) diberi aquades secara peroral, kelompok II diberi sediaan uji dosis 0,38 g/kgBB secara peroral, kelompok III diberi sediaan uji dosis 1,03 g/kgBB secara peroral, kelompok IV diberi sediaan uji dosis 2,79 g/kgBB secara peroral dan kelompok V diberi sediaan uji dosis 7,50 g/kgBB secara peroral.

Pengamatan fisik gejala-gejala pada 8 ekor tikus tiap kelompok dilakukan terus menerus selama 3 jam pertama serta sesering mungkin selama 24 jam pertama setelah pemberian sediaan uji. Apabila hewan masih tampak sehat pada akhir masa 24 jam tersebut, maka 3 ekor hewan uji dari tiap kelompok disisihkan dan diamati kemungkinan timbulnya toksisitas yang tertunda. Dalam hal ini sampai hari ke-15. Kriteria pengamatan meliputi : (a) Pengamatan fisik terhadap gejala-gejala toksik : kulit dan bulu, mata dan mukosa membran, sistem pernafasan, sistem peredaran darah, sistem otonom dan saraf pusat, sistem saluran

cerna, sistem geniteurinaria, pola perilaku serta aktivitas somatomotor, (b) Berat badan pada jam ke-0 dan jam ke-24. Bila sampai 24 jam hewan uji masih sehat, diambil beberapa organ pentingnya (paru-paru, hati, ginjal, jantung, limpa, lambung dan usus) untuk pengamatan histopatologi, (c) Lima ekor hewan uji lainnya yang masih hidup pada masing-masing kelompok dosis berat badannya ditimbang setiap hari sekali selama 15 hari serta dilanjutkan pengamatannya untuk melihat adanya efek toksik yang tertunda, (d) Hewan uji (3 ekor tikus betina) yang diambil secara acak dari tiap kelompok dan masih tampak sehat pada masa akhir 24 jam setelah pemberian sediaan uji dikorbankan secara fisik dengan dislokasi leher, kemudian dibedah pada bagian perut secara melintang. Demikian juga dengan 5 ekor tikus pada masing-masing kelompok yang dilanjutkan pengamatannya sampai hari ke-15 dikorbankan dan dibedah dengan cara yang sama. Kemudian dilakukan preparasi jaringan atau organ, yaitu dengan cara organ-organ penting seperti paru-paru, hati, ginjal, jantung, limpa, lambung dan usus pada hewan uji tersebut diambil dan dicuci dengan aquadest, ditimbang dan difiksasi dengan formalin 10%, kemudian dikirim ke BPPV (Balai Penyelidikan dan Pengujian Veteriner), Wates, Jogjakarta untuk dibuat preparat histopatologi. Preparat histopatologi diinterpretasikan oleh Drh. Retno Murwanti, MP di laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi UGM dengan cara membandingkan kelompok kontrol negatif dibawah mikroskop cahaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari percobaan pendahuluan diperoleh dosis tertinggi 7,50 g/kgBB atau 19,74 kali dosis terapi, yang kemudian dibuat peringkat dosis dengan faktor perkalian tetap yaitu 2,71. Peringkat dosis yang akan diberikan kepada hewan uji ialah peringkat dosis I yaitu 0,38 g/kgBB, peringkat dosis II yaitu 1,03 g/kgBB, peringkat dosis III yaitu 2,79 g/kgBB, peringkat dosis IV yaitu 7,50 g/kgBB, dan sebagai kontrol negatif digunakan aquades.

Tabel I. Jumlah kematian tikus betina pada pengamatan 24 jam setelah pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	n	Jumlah tikus yang mati	Respon (%)	LD ₅₀ semu
Kontrol	Aquades	8	0	0	> dosis tertinggi 7,50 g/kgBB
I	Sediaan uji dosis 0,38 g/kgBB	8	0	0	
II	Sediaan uji dosis 1,03 g/kgBB	8	0	0	
III	Sediaan uji dosis 2,79 g/kgBB	8	0	0	
IV	Sediaan uji dosis 7,50 g/kgBB	8	0	0	

Tabel II. Jumlah kematian tikus betina pada pengamatan 15 hari setelah pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	n	Jumlah tikus yang mati	Respon (%)	LD ₅₀ semu
Kontrol	Aquades	5	0	0	> dosis tertinggi 7,50 g/kgBB
I	Sediaan uji dosis 0,38 g/kgBB	5	0	0	
II	Sediaan uji dosis 1,03 g/kgBB	5	0	0	
III	Sediaan uji dosis 2,79 g/kgBB	5	0	0	
IV	Sediaan uji dosis 7,50 g/kgBB	5	0	0	

Kedua tabel diatas menunjukkan bahwa dengan pemberian dosis tunggal sediaan uji berupa tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral pada tikus betina sampai dengan dosis maksimal yang masih dapat diberikan secara teknis pada hewan uji yaitu 7,50 g/kgBB atau sekitar 19,74 kali dosis terapi, ternyata tidak menimbulkan kematian pada hewan uji dari seluruh kelompok, sehingga potensi ketoksikan akut tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih tidak dapat ditentukan. Oleh karena itu untuk penentuan nilai LD₅₀ digunakan nilai LD₅₀ semu dimana dosis yang dilihat adalah dosis tertinggi yang secara teknis masih dapat dipejankan atau diterima oleh hewan uji. Jadi nilai LD₅₀ sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal untuk tikus betina lebih besar dari 7,50 g/kgBB. Hasil tersebut mempunyai makna toksikologi bahwa potensi ketoksikan akut sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih menurut kriteria Loomis (1978) termasuk dalam kategori praktis tidak toksik.

Tabel III. Hasil pemeriksaan kualitatif gejala-gejala toksik tikus betina pada 24 jam setelah pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	n	Gejala toksik
Kontrol	Aquades	8	-
I	Sediaan uji dosis 0,38 g/kgBB	8	-
II	Sediaan uji dosis 1,03 g/kgBB	8	-
III	Sediaan uji dosis 2,79 g/kgBB	8	-
IV	Sediaan uji dosis 7,50 g/kgBB	8	-

Keterangan : (-) tidak menunjukkan gejala toksik

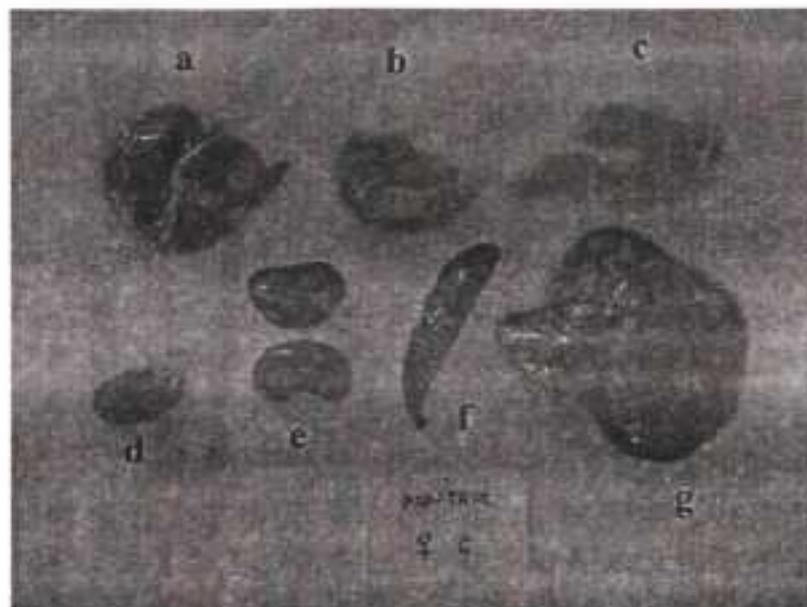
Tabel IV. Hasil pemeriksaan kualitatif gejala- gejala toksik tikus betina selama 15 hari setelah pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	n	Gejala toksik
Kontrol	Aquades	5	-
I	Sediaan uji dosis 0,38 g/kgBB	5	-
II	Sediaan uji dosis 1,03 g/kgBB	5	-
III	Sediaan uji dosis 2,79 g/kgBB	5	-
IV	Sediaan uji dosis 7,50 g/kgBB	5	-

Keterangan : (-) tidak menunjukkan gejala toksik

Hasil pengamatan kualitatif terhadap gejala- gejala toksik pada tikus betina setelah pemberian sediaan uji menunjukkan bahwa tidak ada gejala – gejala toksik yang timbul pada hewan uji. Berdasarkan hasil pengamatan tersebut berarti pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal dengan dosis 0,38 g/kg BB sampai dosis 7,50 g/kgBB, pada hewan uji tidak mempengaruhi perilaku, gerakan, kereaktifan terhadap rangsang, ukuran pupil, sekresi, pefafasan, kulit, rambut, dan kematian.

Hasil pengamatan makroskopis dari kelompok dosis I sampai kelompok dosis IV tidak tampak adanya kelainan atau semua organ normal. Berikut ini ditampilkan gambar organ secara makroskopik pada tikus kelompok kontrol yang tidak mengalami perubahan.

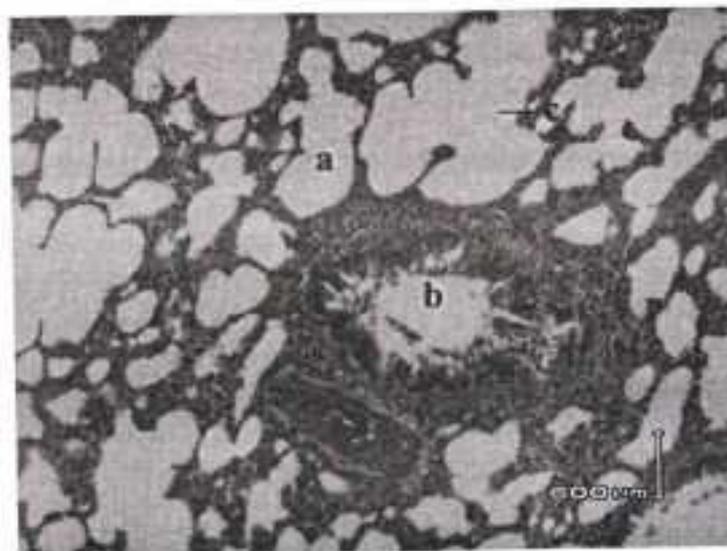


Gambar 1. Gambaran makroskopik organ normal. Keterangan : a. paru-paru b. lambung c. Usus d. jantung e. ginjal f. Limpa g. hati

Dari hasil pemeriksaan histopatologi dapat diketahui bahwa pemberian sediaan uji tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih tidak mengakibatkan perubahan terhadap organ paru-paru, jantung, limpa, lambung dan usus. Sedangkan pada organ hati, terjadi kerusakan

berupa kongesti, hemoragi, degenerasi melemak, degenerasi hidrofik dan ditemukan adanya cacing. Kerusakan juga terjadi pada organ ginjal yaitu terdapat massa protein dalam tubulus dan glomerulus dan radang pada interstitial. Hasil pemeriksaan tersebut tidak dapat digunakan untuk mengambil kesimpulan bahwa tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih dapat mengakibatkan kongesti, hemoragi, degenerasi melemak pada organ hepar dan massa protein dalam ginjal karena kerusakan juga terjadi pada hewan uji dari kelompok kontrol. Selain itu, kerusakan organ tidak terjadi pada keseluruhan hewan uji dari kelompok perlakuan.

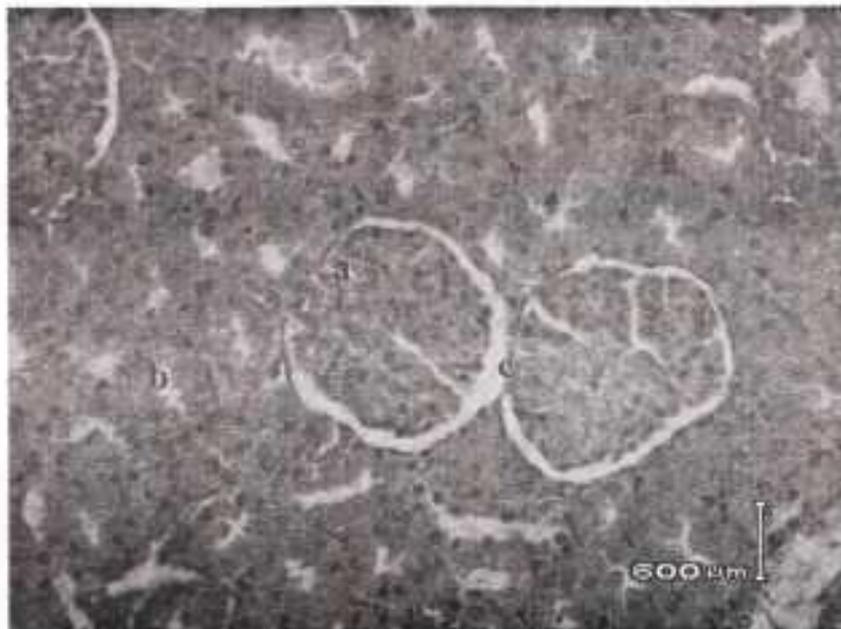
Berdasarkan semua hasil analisa diatas dapat dikatakan bahwa pemberian tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal pada tikus betina mulai dari dosis terendah (0,38 g/kgBB) sampai dosis tertinggi (7,50 g/kgBB) secara umum tidak menimbulkan efek toksik yang menyebabkan kerusakan pada organ-organ vital (paru-paru, hati, ginjal, jantung, limpa, lambung dan usus) pada hewan uji. Hal ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan di Srilangka sebelumnya bahwa ekstrak etanol dingin dan ekstrak air panas dari daun sirih ditoleransi dengan baik, dilihat dari persentase perubahan berat badan, konsumsi air dan makanan, morbiditas, perilaku aversiv, mortilitas, hematologi, analisis serum serta berat organ. Kecuali berat limpa yang menunjukkan aktivitas limfoproliferative (Anonim, 2004)



Gambar 2. Gambaran mikroskopik organ paru-paru normal dengan perbesaran 20x10.
Keterangan : a. alveoli b. bronkus c. septa interalveolaris



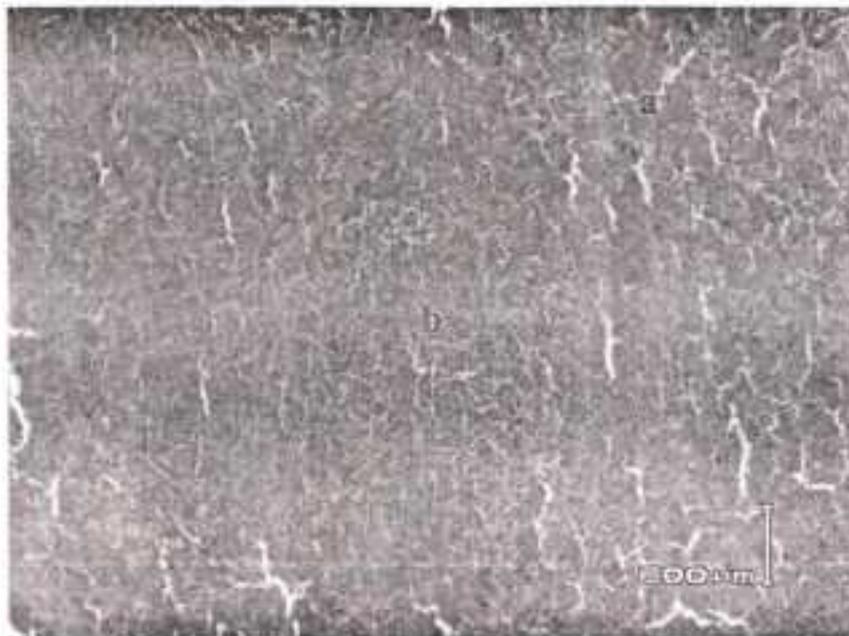
Gambar 3. Gambaran mikroskopik organ hati normal dengan perbesaran 20x10. Keterangan : a. hepatosit b. sinusoid c. vena central



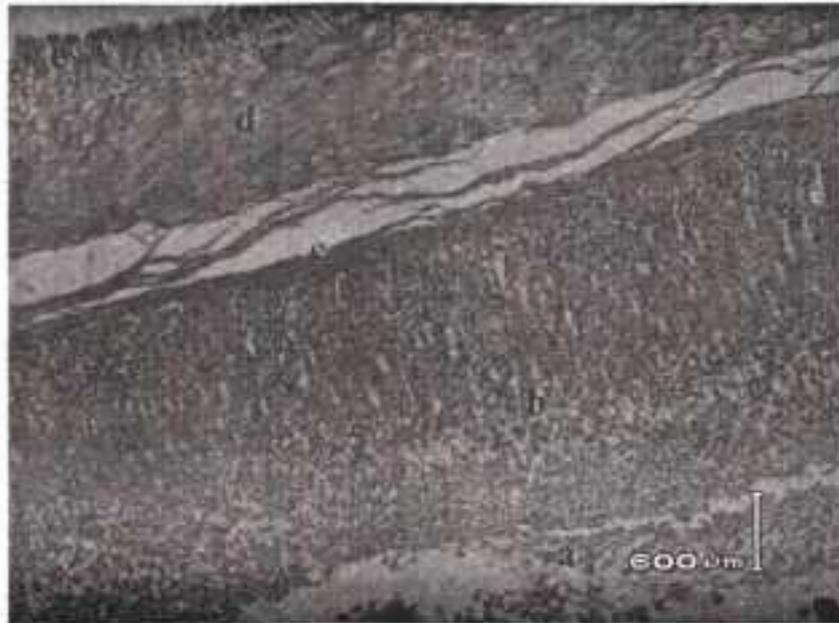
Gambar 4. Gambaran mikroskopik organ ginjal normal dengan perbesaran 40x10. Keterangan : a. glomerulus b. tubulus c. rongga kapsula bowman



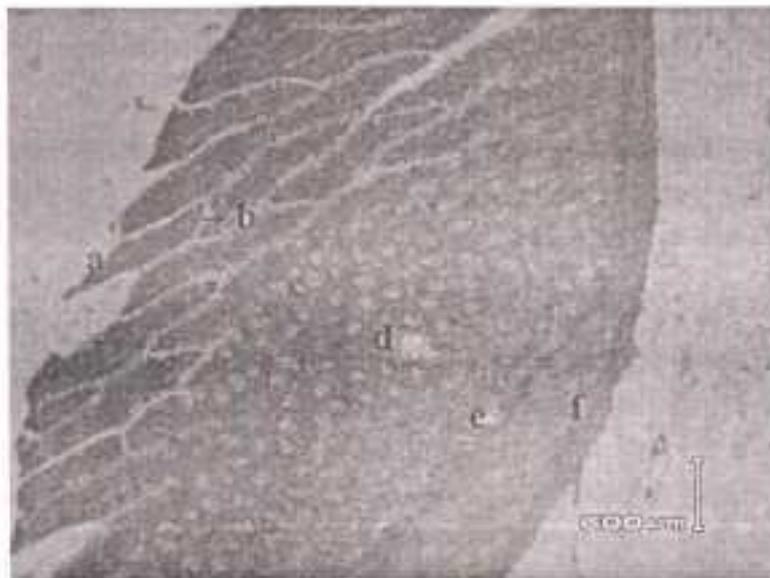
Gambar 5. Gambaran mikroskopik organ jantung normal dengan perbesaran 40x10.
Keterangan : a. otot jantung



Gambar 6. Gambaran mikroskopik organ limpa normal dengan perbesaran 20x10. Keterangan
: a. pulpa merah b. pulpa putih



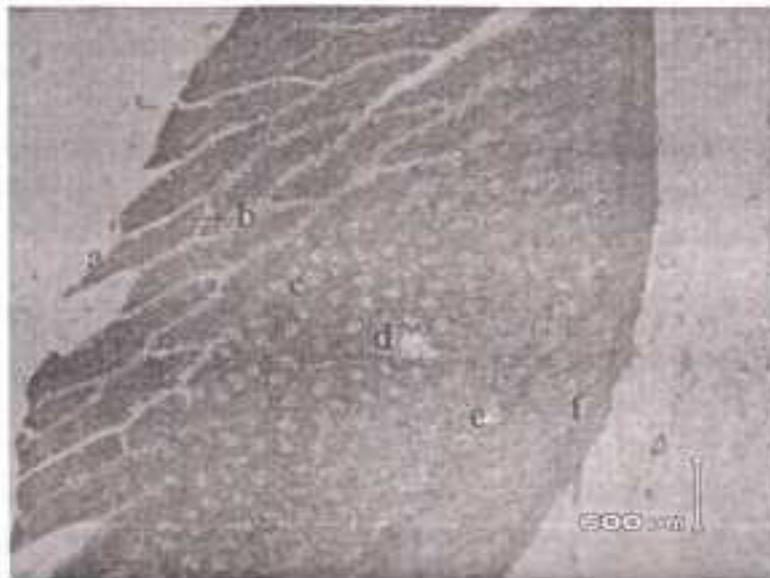
Gambar 7. Gambaran mikroskopik organ lambung normal dengan perbesaran 10x10. Keterangan : a. epitel b. tunika mukosa c. tunika sub mukosa d. tunika muskularis e. tunika serosa



Gambar 8. Gambaran mikroskopik organ usus normal dengan perbesaran 10x10. Keterangan : a. epitel b. sel goblet c. tunika mukosa d. tunika submukosa e. tunika muskularis f. tunika serosa



Gambar 7. Gambaran mikroskopik organ lambung normal dengan perbesaran 10x10. Keterangan : a. epitel b. tunika mukosa c. tunika sub mukosa d. tunika muskularis e. tunika serosa



Gambar 8. Gambaran mikroskopik organ usus normal dengan perbesaran 10x10. Keterangan : a. epitel b. sel goblet c. tunika mukosa d. tunika submukosa e. tunika muskularis f. tunika serosa

KESIMPULAN

1. Pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal dari dosis 0,38 g/kgBB sampai dosis 7,50 g/kgBB atau sekitar 19,74 kali dosis terapi, tidak menimbulkan gejala efek toksik.
2. Pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal pada tikus betina mempunyai LD₅₀ semu lebih besar dari 7,50 g/kgBB atau sekitar 19,74 kali dosis terapi, yang menurut kriteria Loomis (1978) termasuk dalam kriteria praktis tidak toksik.
3. Pemberian sediaan tablet *effervescent* dari ekstrak daun sirih secara oral dosis tunggal dari dosis 0,38 g/kg BB sampai dosis 7,50 g/kgBB atau sekitar 19,74 kali dosis terapi, secara umum tidak menimbulkan gejala efek toksik yang mengakibatkan kerusakan pada organ paru-paru, hati, ginjal, jantung, limpa, lambung dan usus.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2000, *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, BPOM, Direktorat pengawasan obat tradisional, Jakarta, 1, 2, 8, 9.
- Anonim, 2004, *Safety Evaluation of Sri Lankan Piper Betle Leaf Extracts in Rats*, 0Hwww.tropmedplants.com.
- Loomis, T.A., 1978, *Toksikologi Dasar*, diterjemahkan oleh Donatus, I.A., Edisi III, IKIP Semarang Press, Semarang, 3, 22, 225-226, 228-233.
- Mulyono & Mulyanti, 2004, *Khasiat dan Manfaat Daun Sirih Obat Mujarab Dari Masa ke Masa*, Edisi I, Agromedia Pustaka, Jakarta, 1-69.
- Mustofa, A., 2005, Formulasi sediaan Tablet Effervescent dari Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.), *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.