Jurnal Insan Farmasi Indonesia, 2(1) 64-74
Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032


# FORMULASI *ORAL SPRAY* MINYAK ATSIRI MASOYI (*Massoia aromatica* Becc.) DENGAN *SELF-MICROEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SMEDDS)

*Devilke Yandriyani[1], Eva Monica[1*], Rollando Rollando[1], Hendry Setiawan[2], Rehmadanta Sitepu[1]*

[1]Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Ma Chung

[2]Program Studi Teknik Informatika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Ma Chung

eva.monica@machung.ac.id

## ABSTRAK

Kandidiasis oral merupakan infeksi yang diakibatkan oleh *Candida albicans*. Dengan pemilihan bentuk sediaan *oral spray* menggunakan *Self Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) diharapkan dapat membuat obat bekerja langsung pada target yaitu bukal dan orofaring. Formulasi *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) menggunakan beberapa komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Parameter yang digunakan dalam formulasi meliputi studi kelarutan, penetapan kandungan lakton, skrining surfaktan dan kosurfaktan, diagram fase pseudoterner, studi emulsifikasi, studi stabilitas termodinamika, dan skrining aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans.* Komponen surfaktan, kosurfaktan dan minyak yang dipilih yaitu tween 80, PEG 400 dan minyak jarak. Formula *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) terdiri dari 60% surfaktan dan kosurfaktan (4:1), 30% minyak jarak dan 10% minyak masoyi (*Massoia aromatica* Becc.). Campuran *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) dinyatakan stabil dalam 1 tahun dan memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans.*

**Kata Kunci:** SMEDDS, minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.), *Candida albicans*, anti jamur

## *ABSTRACT*

*Oral candidiasis is an infection caused by Candida albicans. By the selection of the dosage form of an oral spray preparations using Self Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS), it is expected to make the drug works directly on a target i.e. the buccal and oropharynx. Formulation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) uses three components of oils, surfactants, and kosurfaktan. The parameters used in the formulations include solubility studies, determination of the content of respectively, screening and kosurfaktan surfactants, phase diagram, pseudoterner, emulsification studies, the study of thermodynamic stability, and screening antifungal activity against Candida albicans. Component of surfactant, kosurfaktan and selected oil i.e. tween 80, PEG 400 and Castor oil. The formulation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) was composed of 60% of surfactants and kosurfaktan (4:1), 30% castor oil and 10% oil masoyi (Massoia aromatica Becc.). The mixture of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) was declared stable within 1 year and had antifungal*

Artikel diterima : 1 April 2019
Diterima untuk diterbitkan : 22 Mei 2019
Diterbitkan : 28 Mei 2019

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

*activity against Candida albicans.*

***Keywords:*** *SMEDDS masoyi, essential oils (Massoia aromatica Becc.), Candida albicans, anti-fungal*

## PENDAHULUAN

*Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) merupakan salah satu metode yang digunakan untuk memperbaiki bioavailabilitas obat yang memiliki kelarutan dan absorpsi buruk[1]. Saat ini, *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) telah banyak dikembangkan untuk mengatasi permasalahan dalam sistem *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II[2] dan bahan alam seperti kurkumin. Banyak bahan alam yang memiliki potensi dalam bidang farmasi, namun memiliki bioavailabilitas yang buruk karena rendahnya kelarutan dan absorpsi dari bahan alam tersebut. Salah satunya yaitu minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) yang memiliki aktivitas antijamur, namun bersifat lipofilik dengan nilai Log P 3,1[3] yang mengakibatkan rendahnya kelarutan minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) di dalam air. Minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) mengandung senyawa lakton yang terbukti memiliki aktivitas antijamur[4] dan telah dilaporkan memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans*[5].

Kandidiasis dapat berkembang menjadi infeksi sistemik melalui aliran getah bening yang dapat menyerang organ vital yang dapat bersifat fatal[6]. Terapi untuk pengobatan kandidiasis oral dapat bersifat lokal dan sistemik. Ketika lesi kandidiasis menginfeksi orofaring maka diperlukan terapi sistemik [6,7].

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu tabung eppendorf, tabung reaksi, erlenmeyer, buret, batang pengaduk, *beaker glass*, cawan petri, gelas ukur, pipet tetes, termometer, dan pipet ukur.

Bahan yang digunakan yaitu minyak atsiri masoyi, *soybean oil*, *castor oil* (Makmur Sejati), *corn oil*, *sunflower oil*, *olive oil*, *coconut oil*, *tween 20* (Cipta Kimia), *tween 80* (Duta Jaya), *span 20* (Makmur Sejati), *span 80* (Duta Jaya), polietilen glikol

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

400 (Makmur Sejati), DMSO (*Dimethyl Sulfoxide*) (Panadia), *Candida albicans,* PDA (*Potato Dextrose Agar*), NB (*Nutrient Broth*), nistatin, dan akuades.

**Studi Kelarutan**

Sebanyak 1 mL minyak masoyi dicampurkan dengan masing-masing 1 mL minyak atau larutan surfaktan atau kosurfaktan. Campuran yang dihasilkan di*vortex* selama 10 menit kemudian disetimbangkan pada suhu kamar selama 24 jam, diikuti dengan sentrifugasi pada 3500 rpm selama 10 menit.

**Pembuatan Kurva Kalibrasi**

Larutan seri konsentrasi dibuat dengan menggunakan pelarut DMSO (Dimethyl Sulfoxide) sehingga diperoleh konsentrasi 5, 9, 13, 17, 21, 25, 25, 29, dan 33 (%v/v). Larutan seri konsentrasi kemudian diukur absorbansi menggunakan spektrofotometer inframerah (FTIR) pada bilangan gelombang 4000-400 cm-1.

**Skrining Kandungan Lakton**

Sebanyak 100 µL sampel yang telah dipreparasi pada studi kelarutan di ukur absorbansi menggunakan spektrofotometer inframerah (FTIR) pada bilangan gelombang 4000-400 $cm^{-1}$.

**Skrining Surfaktan**

Sebanyak 300 mg surfaktan ditambahkan ke 300 mg fase minyak yang dipilih. Campuran dipanaskan pada 45-60ºC. Campuran isotropik 50 mg ditimbang secara akurat dan diencerkan dengan 50 mL air suling sampai terbentuk emulsi halus. Emulsi yang dihasilkan diamati secara visual untuk melihat kekeruhan. Emulsi dibiarkan selama 2 jam dan % transmintan diukur pada 638,2 nm menggunakan spektrofotometer UV.

**Skrining Kosurfaktan**

Sebanyak 100 mg kosurfaktan ditambahkan ke 200 mg surfaktan dan 300 mg fase minyak yang dipilih. Campuran dipanaskan pada 45-60ºC. Campuran isotropik 50 mg ditimbang secara akurat dan diencerkan dengan 50 mL air suling sampai terbentuk emulsi halus. Emulsi yang dihasilkan diamati secara visual untuk melihat kekeruhan. Emulsi dibiarkan selama 2 jam dan % transmintan diukur pada 638,2 nm menggunakan spektrofotometer UV.

**Diagram Fase *Pseudoterner***

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

Disiapkan perbandingan surfaktan dan kosurfaktan (S/KoS) 4:1; 3:1; 2:1; 1:1; 1:2; 1:3; 1:4 v/v, kemudian minyak dicampur ke dalam masing-masing perbandingan surfaktan dan kosurfaktan (S/KoS) dengan menggunakan perbandingan 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; 1:1; 1:2; 1:3; 1:4; dan 1:5. Setiap campuran kemudian dititrasi dengan menambahkan air sampai *clouding*. Kemudian dipilih campuran yang menunjukkan *Self-Microemusification regions*.

**Studi Emulsifikasi**

Campuran yang dipilih dari diagram fase pseudoterner dilakukan studi emulsifikasi dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Sebanyak 1 mL campuran SMEDDS ditambahkan ke dalam 100 mL air pada suhu 37 ± 0,5ºC dan diaduk secara magnetis pada 60 rpm sehingga memberikan agitasi lembut.

**Studi Stabilitas Termodinamika**

Studi stabilitas termodinamika dilakukan berdasarkan penelitian[8] sebagai berikut:

1. *Heating cooling cycle*: sampel disimpan pada suhu kulkas 0ºC dan 45ºC dengan penyimpanan pada setiap suhu tidak kurang dari 48 jam. Formulasi yang stabil pada suhu ini, selanjutnya diuji sentrifugasi.
2. Sentrifugasi: siklus pencairan yang disentrifugasi pada 3.500 rpm selama 30 menit. Formulasi yang tidak menunjukkan pemisahan fasa dilakukan untuk *freeze thaw cycle*.
3. *Freeze Thaw Cycle*: campuran disimpan dalam suhu beku (sekitar -10ºC) selama 24 jam dan kemudian membiarkannya mencair pada suhu kamar selama 24 jam. Sampel kemudian ditempatkan dalam suhu yang lebih tinggi (sekitar 45°C) selama 24 jam dan kemudian ditempatkan pada suhu kamar lagi selama 24 jam. Sampel dianalisis untuk perubahan yang signifikan.

**Skrining Aktivitas Antijamur *Oral Spray* Minyak Atsiri Masoyi**

Skrining aktivitas antijamur dilakukan dengan cara melarutkan bubuk PDA dengan air suling hingga konsentrasi 39 g/L, kemudian disterilisasi pada suhu 121°C selama 15 menit. Larutan PDA yang telah disterilisasi ditempatkan dalam penangas air dengan suhu dipertahankan 50-60°C. Sebanyak l0 mL larutan PDA dituang ke cawan petri, diamkan hingga memadat.

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

Sebanyak 300 µL suspensi jamur *Candida albicans* ditambahkan ke larutan PDA dan dioleskan secara merata kemudian 600 µL larutan *oral spray* minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) dituang ke dalam cawan petri dan dioleskan secara merata. Cawan petri diinkubasi secara aerobik pada suhu 35°C selama 48 jam. Nistatin digunakan sebagai kontrol positif. Media PDA digunakan sebagai kontrol negatif dan kontrol media.

**Analisis Statistik**

Hasil penelitian dianalisis secara statistik menggunakan *mixexp package* dari CRAN.R.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk pemilihan awal eksipien yang akan digunakan untuk formulasi sediaan *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS). Studi kelarutan ini bertujuan untuk mengidentifikasi fase minyak yang sesuai yang dapat melarutkan senyawa lakton yang terkandung dalam minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) secara optimal. Pada kurva kalibrasi diperoleh nilai $R = 0.996$ dan persamaan garis $y = 0.0058x + 0.005$. Kelarutan senyawa lakton disajikan pada gambar 1. Hal ini menunjukkan bahwa kelarutan senyawa lakton yang tertinggi ditemukan pada minyak jarak (*castor oil*) dan diikuti oleh minyak kedelai (*soybean oil*). Hal ini disebabkan karena kandungan minyak jarak (*castor oil*) terdiri dari 80.9% asam lemak tidak jenuh, dimana asam lemak tidak jenuh ini dapat berikatan dengan *massoia lactone*. Oleh karena itu, minyak jarak digunakan untuk metode selanjutnya yaitu diagram fase pseudoterner.

Skrining surfaktan bertujuan untuk mengetahui kemampuan surfaktan untuk mengemulsi minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.). Pada skrining surfaktan nilai % transmitan digunakan untuk mengukur kemampuan surfaktan dalam mengemulsifikasi fase minyak yang digunakan dalam sediaan *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS). Nilai % transmitan dari berbagai dipersi disajikan pada Tabel 1. Hal ini menunjukkan bahwa *tween 80*

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

memiliki kemamampuan emulsifikasi yang lebih baik dibanding dengan *span 80* sehingga *tween 80* dipilih sebagai surfaktan dan selanjutnya digunakan pada tahap diagram fase pseudoterner.

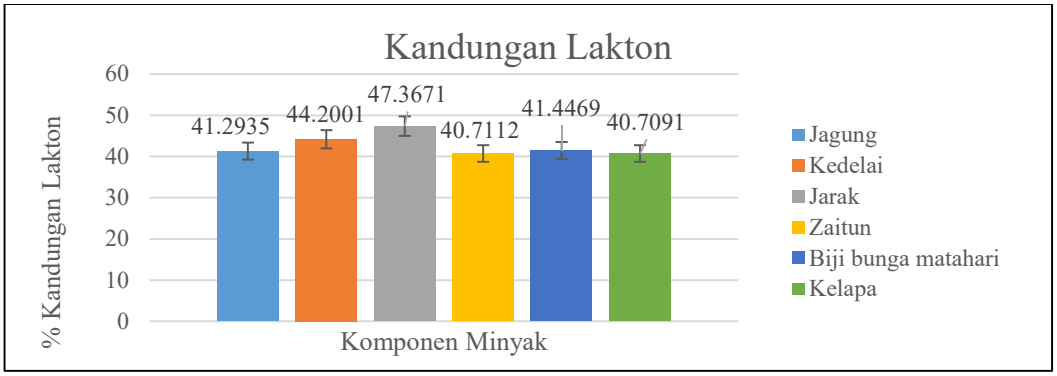
Skrining kosurfaktan bertujuan untuk mengetahui kemampuan membantu melarutkan sejumlah besar surfaktan hidrofilik atau obat hidrofobik di dasar lipid. Sama halnya dengan skrining surfaktan, skrining kosurfaktan dipilih berdasarkan tingginya nilai % transmitan. Nilai % transmitan mempengaruhi kejernihan optik yang mana merupakan parameter yang digunakan untuk mengetahui kemampuan kosurfaktan untuk membantu surfaktan menurunkan tegangan antarmuka yang optimal. Nilai % transmitan dari berbagai dipersi disajikan pada Tabel 2. Berdasarkan hasil data tersebut *PEG 400* menunjukkan efisiensi emulsifikasi yang lebih baik dibanding dengan *tween 20* dan *span 20* dengan nilai % transmitan paling tinggi yaitu 89.7%.

Diagram fase pseudoterner dibuat untuk mengidentifikasi *Self-Microemulsifying regions* dan menentukan konsentrasi optimum minyak, surfaktan dan kosurfaktan. *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) membentuk emulsi o/w

(*oil in water*) dengan pengenalan ke media berair dengan agitasi ringan. Surfaktan dan ko-surfaktan secara istimewa dapat teradsorpsi pada antarmuka sehingga dapat mengurangi energi interfasial serta menyediakan penghalang mekanis untuk menyatukan senyawa yang bersifat hidropilik dan lipolilik. Diagram fase pseudoterner yang memiliki *Self-Microemulsifying regions* besar dianggap menghasilkan campuran *Self-Microemusifying Drug Delivery System* (SMEDDS) yang optimal. Campuran *Self-Microemusifying Drug Delivery System* (SMEDDS) dengan perbandingan surfaktan dan kosurfaktan (S/KoS) 4:1 menghasilkan *Self-Microemulsifying regions* yang besar yang disajikan pada gambar 4. Rasio pencampuran surfaktan dan kosurfaktan (S/KoS) 4:1 memiliki *Self-Microemulsifying regions* paling besar sehingga perbandingan surfaktan dan kosurfaktan (S/KoS) 4:1 digunakan

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

untuk formulasi *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS).




**Gambar 1. Kandungan lakton dalam komponen minyak**

**Tabel 1. Hasil % transmitan beberapa surfaktan non ionik**

| Surfaktan | % Transmitan |
|---|---|
| *Tween 80* | 33.46 |
| *Span 80* | 16.94 |

**Tabel 2. Hasil % transmitan beberapa kosurfaktan**

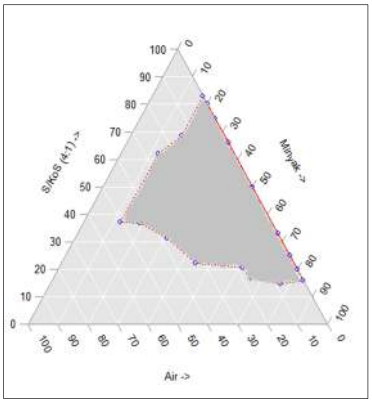
| Kosurfaktan | % Transmitan |
|---|---|
| | *Tween 80* |
| *Tween 20* | 33.46 |
| *Span 20* | 44.23 |
| *PEG 400* | 89.7 |

**Tabel 3. Syarat emulsifikasi**

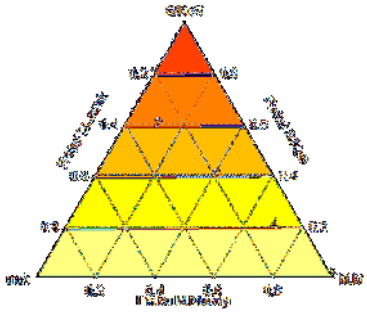
| Observasi | Kelas |
|---|---|
| Pembentukan nanoemulsi yang cepat (dalam 1 menit), memiliki warna biru terang atau sedikit kebiruan. | A |
| Pembentukan mikroemulsi yang cepat dan sedikit kurang jelas, dalam warna kebiruan. | B |
| Emulsi susu halus yang terbentuk dalam 2 menit. | C |
| Kusam, emulsi putih keabu-abuan yang memiliki sedikit penampilan berminyak yang lambat untuk mengemulsi (lebih dari 2 menit). | D |
| Formulasi, menunjukkan baik emulsifikasi buruk atau minimal dengan butiran minyak besar hadir di permukaan. | E |

**Tabel 4. Hasil studi termodinamika**

| Campuran SMEDDS | H/C | Cent. | Freeze Thaw |
|---|---|---|---|
| | √ | √ | √ |




**Gambar 2. Diagram fase pseudoterner dengan perbandingan surfaktan dan kosurfaktan (S/KoS) 4:1 v/v**



**Gambar 3. Diagram pseudoterner kecepatan emulsifikasi berbagai formula *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS)**

Studi emulsifikasi digunakan untuk mengevaluasi sifat *self-emulsifying* pada desain formulasi. Ketika *self-emulsifying* dicampur air dibawah agitasi ringan maka S*elf-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) harus benar-benar dan cepat terdispersi. Pada gambar 3. berikut merupakan hasil kecepatan emulsifikasi campuran *Self-Microemusifying Drug Delivery System* (SMEDDS) yang disajikan dalam diagram pseudoterner. Pada diagram pseudoterner dapat dilihat bahwa terdapat tingkatan warna dan terdapat pelabelan 1-4. Pelabelan tersebut merupakan estimasi waktu yang dibutuhkan setiap campuran *Self-Microemusifying Drug Delivery System* (SMEDDS) teremulsi sendiri.

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

Syarat studi emulsifikasi disajikan pada tabel 3

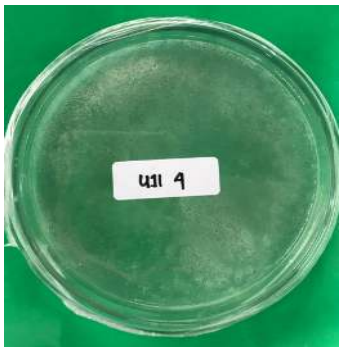
Studi stabilitas termodinamika merupakan parameter penting dalam *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) untuk melihat sistem yang stabil secara termodinamis antara minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang terbentuk pada konsentrasi tertentu tanpa ada pemisahan fase, *creaming* atau *cracking*. Stabilitas termodinamika berhubungan dengan besar kecilnya kemampuan surfaktan dan kosurfaktan membentuk emulsi. Semakin kecil energi bebas yang dibutuhkan untuk pembentukan emulsi maka stabilitas termodinamika semakin baik. Hasil uji stabilitas termodinamika disajikan pada Tabel 4Antijamur adalah golongan obat yang fungistatik (menghambat) atau fungisida (membunuh) yang dapat digunakan untuk mengobati infeksi jamur. Skrining aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* ini bertujuan untuk melihat apakah ketika minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) diformulasi menjadi *oral spray* dengan menggunakan *Self-Microemulsifying Delivery System* (SMEDDS) tetap memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* sebagaimana minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) sebelum dibentuk dalam sediaan menjadi *oral spray*.

Kontrol positif yang digunakan dalam penelitian adalah nistatin. Nistatin digunakan sebagai kontrol positif karena nistatin digunakan untuk mengatasi infeksi jamur *Candida*. Nistatin bekerja dengan membentuk ikatan kompleks polien-ergosterol yang dapat membentuk pori sehingga mengakibatkan kebocoran yang dapat mengeluarkan konstituen essensial sel jamur seperti ion K, fosfat anorganik, asam karboksilat, asam aminodan ester fosfat. Hal ini mengakibatkan kematian sel jamur. Hasil penelitian untuk kontrol positif disajikan pada gambar 5. Kontrol negatif yang digunakan dalam penelitian adalah media PDA (*Potato Dextrose Agar*) tanpa pemberian minyak atsiri (*Massoia aromatica* Becc.). Hasil penelitian untuk kontrol negatif disajikan pada gambar 4. Hal ini menunjukkan bahwa kontrol negatif dengan menggunakan meda PDA (*Potato Dextrose Agar*) tidak

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

memiliki aktivitas antijamur sebagaimana ditunjukkan dengan tumbuhnya jamur *Candida albicans*.

**Gambar 4. Kontrol media PDA**




**Gambar 5. Hasil aktivitas antijamur sediaan *Oral Spray* minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.)**

Pada kontrol positif menggunakan nistatin tidak adanya pertumbuhan jamur *Candida albicans.* Kontrol media digunakan untuk mengetahui adanya kontaminan.

Uji aktivitas antijamur dilakukan dengan menggunakan sediaan *oral spray* minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) dan dilakukan replikasi sebanyak 5 (lima) kali. Hasil penelitian uji aktivitas antijamur disajikan pada gambar 5. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan *oral spray* minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* yang ditandai dengan tidak ada pertumbuhan jamur *Candida albicans.* Tidak adanya pertumbuhan jamur *Candida albicans* ini disebabkan karena senyawa aktif dalam minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica* Becc.) yaitu masoyi lakton bekerja dengan menurunkan farnesol *Candida albicans*.

Struktur nistatin memiliki daerah hidrofilik dan lipofilik yang berbeda. Daerah hidrofilik yang terdiri dari gugus alkohol, asam karboksilat dan gula. Daerah lipofilik mengandung farmakofor yaitu gugus alkil. Gugus alkil tersebut yang akan berikatan kompleks dengan ergosterol pada membran sel jamur. Hal ini menyebabkan terbentuknya pori-pori dan terjadi kebocoran isi sel yang mengakibatkan kematian sel. Pada struktur massoia lakton, farmakofor terletak pada senyawa lakton sehingga dapat diperkirakan bahwa aktivitas antifungi pada masoyi lakton tidak sama dengan aktivitas antifungi pada nistatin (kontrol positif)

Issn cetak 2621-3184
Issn online 2621-4032

## KESIMPULAN

Formula *oral spray self-microemulsifying drug delivery system* (SMEDDS) yang menghasilkan campuran homogen dan stabil terdiri dari 60% tween 80 dan PEG 400 (4:1), 30% minyak jarak (castor oil) dan 10% minyak masoyi (*Massoia aromatica Becc*.). Sediaan *oral spray* minyak atsiri masoyi (*Massoia aromatica Becc*.) memiliki aktivitas antijamur terhadap jamur *Candida albicans*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Universitas Ma Chung yang telah membiayai penelitian ini dalam Ma Chung Research Grant tahun 2018.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bhupinder M, Roy G., Bajwa B., Sandeep K. Self Emulsified Drug Delivery System for the Enhancement of Oral Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. *Int J Adv Pharmacy, Biol Chem*. 2013;2(3):427-436. http://www.ijapbc.com/files/01-231.pdf.
2. Wankhade VP, Kale NS, Tapar KK. Self microemulsifying nutraceutical and drug delivery systems. *Int J Pharm Sci Nanotechnol*. 2014;7(3):2520-2528, 9 pp. http://www.ijpsnonline.com/Issues/2520_full.pdf.
3. Pubchem. Massoia Lactone (Compound).
4. Tay ST, Lim SL, Tan HW. Growth inhibition of Candida species by Wickerhamomyces anomalus mycocin and a lactone compound of Aureobasidium pullulans. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):1-11. doi:10.1186/1472-6882-14-439
5. Bafadal M. Efek Minyak Masoyi (Massoia aromatica Becc.) Terhadap Kultur Multispesies Biofilm. *ETD UGM*. 2016.
6. Hakim L, Ramadhian MR. Kandidiasis Oral. *J Fak Kedokt Gigi Univ Lampung*. 2015;4:53-57.
7. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán J V. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(5):576-582. doi:10.4317/jced.51798
8. V.K. P. Self Emulsifying Drug Delivery System. *J Pharm Res Opin*. 2011;1(3):80-84.