

LITERATURE REVIEW

Potential Use of *Cinnamomum burmanii* Essential Oil-based Chewing Gum as Oral Antibiofilm Agent

Mutma Inna, Novi Atmania, Septika Prismasari

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Correspondence to: mutmainna08@gmail.com

Abstract

Oral biofilm contributed to oral problem since it cause oral and teeth diseases such as caries, calculus, gingivitis and periodontitis. Actions for overcoming these problems are needed. Currently, formation of oral biofilm is usually prevented by using mouthwash or toothpaste derived from synthetic materials. Increasing research on the use of natural resources has led to the innovation of finding antibiofilm product. Cinnamon is one of herb plants originated from Indonesia that has been known for its antibacterial and antibiofilm activities. These activities are owned by its essential oil. This review focused on potential use of *Cinnamomum burmanii*'s essential oil as oral antibiofilm agent and looking at the possibility of its usage in chewing gum.

Abstrak

Pengembangan permen karet yang mengandung minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) sebagai agen antibiofilm oral. Biofilm oral menjadi masalah serius dalam bidang kedokteran gigi karena dapat mengakibatkan timbulnya penyakit gigi dan mulut antara lain karies, kalkulus, gingivitis dan periodontitis. Tindakan untuk mengatasi masalah ini dibutuhkan. Saat ini, pembentukan biofilm oral biasanya dapat dihambat oleh penggunaan obat kumur atau pasta gigi yang dibuat dari bahan-bahan sintesis. Banyaknya penelitian tentang penggunaan bahan alam telah memberikan inovasi dalam menemukan bahan antibiofilm. Kayu manis merupakan tanaman herbal yang berasal dari Indonesia. Tanaman ini telah dikenal mempunyai sifat antibakteri dan antibiofilm yang dimiliki oleh minyak atsiri yang terkandung di dalamnya. Studi pustaka ini akan membahas tentang potensi penggunaan permen karet dengan bahan aktif minyak atsiri kayu manis sebagai bahan antibiofilm oral and melihat kemungkinannya untuk digunakan dalam bentuk permen karet.

Keyword: *Cinnamomum burmanii*, essential oil, oral biofilm

PENDAHULUAN

Penyakit gigi dan mulut merupakan penyakit tertinggi ke-6 yang dikeluhkan masyarakat Indonesia menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT, 2001) dan menempati peringkat ke-4 penyakit termahal dalam pengobatan menurut *The World Oral Health Report* tahun 2003. Ada dua penyakit gigi dan mulut yang mempunyai prevalensi cukup tinggi di Indonesia yaitu karies dan penyakit periodontal.¹ Proses pembentukan penyakit gigi dan mulut tersebut diawali dengan terbentuknya biofilm dalam rongga mulut atau yang dikenal dengan istilah biofilm oral. Biofilm merupakan kumpulan mikroorganisme yang berikatan satu

sama lain atau pada permukaan solid dan diselimuti oleh matriks lipopolisakarida. Perkembangan biofilm oral menjadi masalah serius karena mengarah pada kerusakan gigi. Selain itu, oral biofilm menyimpan bakteri patogen yang merupakan kontributor utama faktor virulensi terkait dengan penyakit sistemik seperti pneumonia dan kardiovaskular.²

Berbagai cara dalam menjaga kebersihan gigi dan mulut yang berkembang di masyarakat antara lain secara mekanik dengan menggosok gigi maupun menggunakan benang gigi. Secara kimiawi dapat menggunakan obat kumur, karena ternyata menggosok gigi saja ternyata

belum cukup untuk menjaga kesehatan gigi secara menyeluruh. Penggunaan obat kumur terbukti dapat menghambat pembentukan plak gigi secara cepat dan mudah. Obat kumur yang banyak saat ini menggunakan bahan-bahan sintesis yang memiliki efek samping, seperti noda hitam di gigi dan terganggunya ekologi flora normal rongga mulut. Selain itu obat kumur dinilai kurang efisien karena membutuhkan waktu tersendiri dalam menggunakannya.

Istilah kembali ke alam pun kemudian sering terdengar seiring dengan upaya pemanfaatan tanaman herbal dengan khasiat obat termasuk yang berkhasiat sebagai antibakteri dan antibiofilm. Indonesia adalah negara kaya diversifikasi tanaman obat, dan sangat potensial untuk dikembangkan, namun belum dikelola secara maksimal. Kekayaan alam tumbuhan di Indonesia meliputi 30.000 jenis tumbuhan dari total 40.000 jenis tumbuhan di dunia, 940 jenis diantaranya merupakan tumbuhan berkhasiat obat. Jumlah ini merupakan 90% dari jumlah tumbuhan obat di Asia. Salah satu tumbuhan berkhasiat obat yang telah lama digunakan sebagai produk pengobatan tradisional adalah kayu manis. Pohon kayu manis merupakan tumbuhan asli Asia Selatan, Asia Tenggara dan daratan Cina, Indonesia termasuk didalamnya.³ *Cinnamomum burmanii* merupakan jenis kayu manis yang berasal dari Indonesia. Tanaman ini umumnya diusahakan oleh rakyat dan daerah penghasil utamanya adalah Sumatera Barat, Jambi, Sumatera Utara. Indonesia hingga kini hanya berperan sebagai produsen dan eksportir utama kulit kayu cassia (*cassiavera* jenis *Cinnamomum burmanii*) yang diekspor ke 44 negara, dengan tujuan utama Amerika Serikat dan sejumlah negara di kawasan Eropa serta negara-negara di Asia. Hal ini berbeda dengan Sri Lanka dan Cina yang telah dapat memanfaatkan minyak atsiri dari *C. zaelanicum* dan *C. cassia* sebagai komoditi ekspor.

Kandungan utama minyak atsiri adalah senyawa sinamaldehida dan eugenol. Kandungan

tersebut memiliki potensi sebagai antibakteri dan antibiofilm.³ Mekanisme penghambatan bakteri oleh minyak atsiri melibatkan beberapa aksi dan hal ini dimungkinkan karena sifat hidrofobitasnya. Kandungan minyak atsiri dapat mempengaruhi lapisan *lipid bilayer* membran sel sehingga menjadikannya lebih permeabel, sehingga menyebabkan kebocoran isi sel vital.⁴⁻⁶ Penurunan aktivasi enzim bakteri juga merupakan mekanisme aksi penghambatan bakteri oleh minyak atsiri.⁷

Pemanfaatan minyak atsiri kayu manis sebagai agen biofilm membutuhkan suatu media sediaan. Seiring dengan ketergantungan masyarakat modern akan produk-produk praktis, dibutuhkan sediaan produk instan yang mudah dijangkau masyarakat. Permen karet merupakan sediaan yang telah berkembang di masyarakat dan digemari oleh hampir semua golongan usia. Mengunyah permen karet sekaligus dapat menghilangkan stress dan sebagai olahraga mulut. Penambahan minyak atsiri dalam sediaan permen karet merupakan inovasi produk penghambatan biofilm penyebab berbagai penyakit gigi dan mulut. Oleh karena itu, studi literature ini bertujuan untuk mengkaji sifat antibakteri dan antibiofilm minyak atsiri kayu manis dalam menghambat pembentukan biofilm oral serta potensi pengolahannya menjadi sediaan permen karet.

Minyak atsiri kayu manis

Kayu manis ditanam di daerah pegunungan sampai ketinggian 1.500 meter dan dibudidayakan untuk diambil kulit kayunya. Tinggi pohon kayu manis dapat mencapai 1-12 m. Tanaman ini berdaun lonjong atau bulat telur, warna hijau, daun muda berwarna merah, warna pucuknya kemerahan, sedangkan daun tuanya berwarna hijau tua. Kulit berwarna ke-labu, dijual dalam bentuk kering, setelah dibersihkan kulit bagian luar, dijemur dan digolongkan menurut panjang asal kulit. Kulit dapat berasal dari dahan atau ranting.⁸ Bunganya berkeping dua atau bunga sempurna dengan warna kuning, ukurannya kecil. Buahnya berbiji satu dan berdaging. Bentuknya

bulat memanjang, buah muda berwarna hijau tua dan buah tua berwarna ungu tua.⁹

Berdasarkan klasifikasinya, kayu manis berasal dari kingdom plantae, divisi gymnospermae, subdivisi spermatofita, kelas dikotil, subkelas dialipetal, ordo polikarpik, famili laurasea, genus *Cinnamomum* dan spesies *Cinnamomum burmanii*.^{9,10} *Cinnamomum burmanii* merupakan tanaman asli Indonesia, yang dikenal dengan nama *cassia vera*, *kaneel cassia* atau *Padang kaneel*. Kayu manis asal Indonesia ini juga dikenal sebagai *Indonesian cinnamon*, *Padang cassia* atau *Korintje*.¹¹ Kandungan kimia dari kulit kayu manis diantaranya minyak atsiri yaitu eugenol, safrole dan sinamaldehyd. Kayu manis juga mengandung kalsium oksalat, zat penyamak, damar, dua jenis insektisida cinnzelanin dan cinnzelanol, coumarin dan sebagainya.¹⁰ Kayu manis adalah sumber vitamin K dan zat besi yang baik. Kayu manis juga merupakan sumber serat, kalsium, dan mangan yang sangat baik.¹¹ Efek farmakologis yang dimiliki kayu manis diantaranya sebagai peluruh kentut, peluruh keringat, antirematik, penambah nafsu makan dan penghilang rasa sakit.¹²

Minyak atsiri juga dikenal dengan nama minyak mudah menguap atau minyak terbang. Pengertian atau definisi minyak atsiri merupakan senyawa yang umumnya berwujud cairan, yang diperoleh dari bagian tanaman, akar, kulit, batang, daun, buah, biji maupun bunga dengan cara penyulingan dengan uap.¹³ Minyak atsiri kayu manis bersifat antibakteri sehingga dapat membantu dalam pengawetan makanan tertentu. Kayu manis juga dapat digunakan sebagai pembasmi serangga. Kandungan sinamaldehyd, sinamalasetat, eugenol, dan anetol yang tersimpan dalam minyak daun kayu manis sangat ampuh membunuh larva nyamuk.¹⁰ Sifat-sifat minyak atsiri antara lain tersusun oleh bermacam-macam komponen senyawa, memiliki bau khas, umumnya bau ini mewakili bau tanaman asalnya. Mempunyai rasa getir, kadang-kadang berasa tajam, menggigit, memberi kesan han-

gat atau panas bahkan dingin dikulit tergantung dari jenis komponen penyusunnya.¹⁴ Minyak atsiri kayu manis mengandung senyawa-senyawa seperti kamfer, safrol, sinamil aldehyd, sinamilasetat, terpen sineol, sitral, sitronela, polifenol dan benzaldehyd.¹⁵ Komponen terbesar adalah sinamaldehyd 55%-65% dan eugenol 4%-8%, beberapa jenis aldehyd, benzil benzoat dan felandren yang terdapat dalam kulit batangnya.¹⁶

Biofilm dalam kedokteran gigi

Biofilm merupakan suatu agregat mikroba sejenis atau berbeda jenis yang berkoloni maupun melekat pada permukaan solid, dengan perantara suatu matriks lipopolisakarida (LPS).¹⁷ Pembentukan dan perkembangan biofilm oral dalam meliputi pembentukan pelikel. Pelikel merupakan selapis tipis protein jenis glikoprotein saliva yang melekat pada permukaan gigi. Pembentukan pelikel ini akan berguna bagi perlekatan bakteri-bakteri pionir. Perlekatan awal bakteri terjadi saat beberapa bakteri akan mengenali ikatan protein pada pelikel seperti α -amylase dan *proline-rich glycoproteins/protein*, kemudian melekat. Bakteri ini disebut bakteri pionir. Segera setelah perlekatan bakteri pionir, mereka akan mulai mensekresi LPS, yang akan membantu bakteri tetap terikat bersama dan melekat pada pelikel. *Actinomyces* spp, *Streptococcus* spp, *Haemophilus* spp, *Capnocytophaga* spp, *Veillonella* spp, dan *Neisseria* merupakan beberapa contoh bakteri pionir yang melekat pada permukaan gigi.

Setelah terjadi perlekatan bakteri pionir pada permukaan gigi, selanjutnya terjadi tahap maturasi. Tahap ini memperlihatkan bahwa bakteri pionir menyediakan tempat perlekatan secara langsung maupun melalui ikatan glikoprotein saliva, untuk kolonisasi bakteri sekunder dan perkembangan biofilm. Interaksi ini kemudian menimbulkan perlekatan koloni bakteri sekunder ke koloni bakteri pionir yang dinamakan koagregasi. Selanjutnya terjadi dispersi pada biofilm yang matang. Saat ini

bakteri akan melepaskan ikatannya secara selular maupun koloni. Selanjutnya bakteri akan menyebar kemudian membentuk koloni di tempat alin.¹⁸ Pembentukan dan perkembangan biofilm tergantung dari komunikasi antarsel itu sendiri. Pelekatan suatu sel pada suatu permukaan merupakan hasil dari sinyal untuk menstimulasi gen-gen pembentuk biofilm. Gen ini mengkode protein-protein untuk mensintesis sinyal komunikasi antar sel dan memulai pembentukan polisakarida. Aktivitas ini dinamakan *quorum sensing*.¹⁸⁻¹⁹

Keberadaan *Streptococcus mutans* dalam perkembangan biofilm oral meningkatkan insidensi karies. *S. mutans* akan menempel di permukaan enamel membentuk matriks biofilm dan diperhitungkan sebagai agen etiologi karies utama pada manusia. *S. mutans* akan menguraikan karbohidrat, membentuk glukosa sebagai media perlekatan dan agregasi serta melepaskan zat asam yang akan merusak mineral penyusun gigi. Dalam kaitan ketersediaan nutrisi pada matriks biofilm, *S. mutans* juga dapat melakukan mekanisme inhibisi kepada bakteri-bakteri pionir tertentu sehingga koloni *S. mutans* dapat terus meningkat.¹⁸

Permen karet sebagai bahan penghantar obat dalam bidang kedokteran gigi

Permen karet memiliki potensi sebagai bahan penghantar obat karena mampu melepaskan zat-zat aktif yang terkandung di dalamnya. Permen karet yang berbahan dasar zat aktif secara farmakologi ditujukan sebagai pengobatan penyakit lokal di rongga mulut atau penyerapan sistemik melalui mukosa.²⁰ Hampir semua orang dapat menikmati permen karet dan kadar air yang terkandung di dalamnya sangat rendah sehingga tidak membutuhkan bahan pengawet.^{21,22,23}

Terdapat anggapan bahwa permen karet dapat menurunkan berat badan juga dibuktikan secara ilmiah. Penelitian menyebutkan bahwa saat mengunyah permen karet terdapat pen-

ingkatan energi dari 58 kkal/jam menjadi 70 kkal/jam sehingga terdapat peningkatan energi sebesar 19%. Dari hasil penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa mengunyah permen karet selama beberapa jam dapat memungkinkan terjadinya penurunan berat badan sebanyak kurang lebih 5 kg. Namun terdapat efek samping dari permen karet berupa gangguan pada telinga.²⁴ Permen karet yang digunakan sebagai obat harus memiliki rasa yang menyenangkan karena dapat mempengaruhi perilaku kepatuhan pasien. Ukuran permen karet juga harus sesuai untuk menghindari perasaan tidak menyenangkan pada pasien saat mengkonsumsinya.²⁵ Komposisi dasar permen karet secara garis besar terdiri dari 2 komponen dasar, yaitu komponen yang tidak larut dan larut dalam air. Komponen yang tidak larut terdiri dari elastomer dan pelarutnya, plastisizer, bahan pengisi (*filler*) atau mineral ajuvan. Elastomer dan pelarutnya memberikan tekstur permen karet yang kenyal, elastisitas, dan lunak.²⁷ Biasa digunakan elastomer alami seperti *jelutong*, *Lechi Caspi*, *Perillo*, dan *Chicle*, atau elastomer sintetis seperti *polyisobutylene* dan *butyl rubber*.²⁶ Plastisizer digunakan untuk mengatur kekompakan atau konsistensi produk, contohnya *sorbital monostearate* dan *propylene glycol monostearate*. Bahan pengisi (*filler*) atau mineral ajuvan berfungsi untuk memberikan tekstur dan ukuran permen karet yang wajar dengan dosis rendah, contohnya kalsium karbonat dan magnesium karbonat.²⁸

Komponen dasar permen karet yang larut dalam air terdiri dari emulsifier, pewarna, perasa, antioksidan, *bulking agent*, dan *compression adjuvant*.²⁷ Emulsifier berfungsi untuk memberikan tekstur yang lembut pada gusi dan jaringan lunak rongga mulut, contohnya gliserin dan lesitin. Pewarna atau pemutih berfungsi untuk memberikan warna yang menarik pada produk, yang dapat diterima oleh konsumen, contohnya titanium oksida, pewarna makanan dari bahan alami atau buatan yang cocok untuk makanan dan obat.²⁷ Perasa berfungsi untuk memberikan rasa yang

dapat meningkatkan penerimaan pasien terhadap permen karet, contohnya minyak atsiri dari jeruk, buah, atau cengkeh. Antioksidan berguna untuk mencegah pertumbuhan bakteri patogen di rongga mulut, contohnya *butylated hydroxytoluene*, *butylated hydroxyanisole*, dan *propyl gallate*. *Bulking agent* ditambahkan untuk permen karet dengan jumlah kalori yang rendah, contohnya *polydextrose*, *oligofructose*, dan inulin. Sementara *compression adjuvant* ditambahkan untuk mempermudah kompresi permen karet, contohnya *silicon dioxide*, magnesium stearat, kalsium stearat.²⁷

Sifat antibiofilm minyak atsiri kayu manis

Kombinasi minyak atsiri pada sediaan obat kumur dapat meningkatkan aktivitas penghambatan plak biofilm.^{29,30} Hasil penelitian menunjukkan minyak atsiri kayu manis memiliki daya hambat terhadap bakteri *S. aureus* dengan diameter zona hambat 15,7 mm.³¹ Terdapat korelasi positif antara total komponen fenol dengan aktivitas antibakteri minyak atsiri. Penelitian lain menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri minyak atsiri kayu manis dengan tes solid difusi menunjukkan diameter zona hambat 19 mm, lebih tinggi dibandingkan dengan jahe.³²

Kemampuan minyak atsiri kayu manis dalam menghambat pertumbuhan biofilm *S. mutans* adalah 79,95%, sedangkan degradasi biofilm sebesar 86,45%.³³ Penelitian tersebut menguji campuran minyak atsiri cengkeh dan kayu manis dalam respon antibakteri dan antibiofilm. Berdasarkan kurva perhitungan metode *Simplex Lattice Design* (SLD), terlihat bahwa proporsi minyak atsiri kayu manis dalam campuran memberikan respon lebih besar dibandingkan minyak atsiri cengkeh. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa minyak atsiri yang memberikan pengaruh lebih dominan terhadap respon antibakteri dan antibiofilm adalah minyak atsiri kayu manis. Hasil pengujian fitokimia menggunakan kromatografi lapis tipis-bioautografi menunjukkan bahwa kandungan minyak atsiri kayu manis yang aktif sebagai antibakteri *S. mutans*

merupakan senyawa fenol dengan hRf 64 yang berdiameter hambatan 5,0 mm. Selain itu, hasil pengujian bioautografi ini juga menunjukkan bahwa kandungan minyak atsiri kayu manis terdapat senyawa aldehida berupa sinamaldehida dengan hRf 58 yang berdiameter hambatan 5,0 mm. Senyawa ini merupakan senyawa utama dalam minyak atsiri kayu manis. Berdasarkan hasil tersebut dapat dikatakan bahwa minyak atsiri kayu manis memiliki dua senyawa aktif antibakteri yaitu fenolik dan sinamaldehyd.³³ Kemampuan antibakteri dari senyawa tersebut adalah dengan merusak protein sel bakteri sehingga mengacaukan membran sel atau membuat enzim-enzim tertentu menjadi tidak aktif.³³⁻³⁴ Berkaitan dengan penghambatan biofilm, kemampuan senyawa-senyawa fenolik dan aldehid untuk membuat enzim bakteri menjadi tidak aktif, sehingga menyebabkan aktivitas enzim glukosiltransferase yang digunakan *S. mutans* untuk mensintesis sukrosa dalam media menjadi glukosa. Akibatnya pembentukan biofilm juga menjadi terhambat karena jumlah glukosa, sebagai media perlekatan bakteri, sedikit atau terbatas. Hal ini mengindikasikan minyak atsiri kayu manis memiliki aktivitas *anti-quorum sensing* dalam menghambat pembentukan biofilm.³⁵

Selain senyawa golongan fenilpropanoid seperti eugenol dan sinamaldehyd, minyak atsiri kayu manis juga mengandung senyawa golongan terpenoid. Senyawa tersebut adalah hidrokarbon seperti α -pinena dan limonene. Senyawa tersebut dapat terakumulasi dalam jaringan lipid membran sel bakteri, dan menyebabkan terganggunya struktur dan fungsi membran sel disebabkan oleh penambahan volume sel dan perubahan permeabilitas membran sel bakteri.³⁶

Potensi penggunaan permen karet dengan bahan aktif minyak atsiri kayu manis

Permen karet dapat berfungsi sebagai bahan pembawa obat yang solid, yang dapat melepaskan zat aktifnya dengan cara dikunyah dan tidak ditelan dalam jangka waktu tertentu,

setelah itu massa yang tersisa dibuang. Selama proses pengunyahan, zat aktif yang terkandung didalam permen karet terlepas akan bercampur dengan air liur dan diserap oleh jaringan mukosa mulut atau tertelan sehingga diserap oleh sistem pencernaan.³⁷ Hasil penelitian terdahulu menyebutkan bahwa mengunyah permen karet yang mengandung minyak tanaman herbal selama 20 menit terbukti menurunkan jumlah bakteri penyebab bau mulut dan gigi berlubang hingga 50%.³⁸

Secara umum komposisi permen karet antibiofilm terdiri dari bahan dasar karet *gum base*, zat aktif, pemanis, dan zat tambahan lainnya. *Gum base* sebagai dasar permen karet dilelehkan pada suhu 115°C sampai memiliki viskositas yang cukup cair seperti sirup yang kental. Setelah itu *gum base* yang berbentuk larutan tersebut disaring menggunakan alat mesh screen. Larutan *gum base* selanjutnya dipisahkan dengan partikel-partikel yang tidak sesuai dengan menggunakan sentrifugasi dan disaring kembali. *Gum base* yang sudah bersih, masih panas dan meleleh tersebut kemudian dimasukkan ke dalam tempat pengaduk pada mesin pembuat permen karet. Pada tahap ini zat aktif berupa minyak atsiri kayu manis dan zat pendukung lainnya seperti pewarna dan zat tambahan lainnya dapat ditambahkan.³⁹ Pemanis yang digunakan untuk permen karet antibiofilm ini diutamakan juga berasal dari bahan herbal alami. Salah satu alternatif pemanis alami adalah pemanis stevia dari daun tanaman stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) yang kini banyak dibudidayakan di sejumlah daerah di Indonesia. Stevia merupakan pemanis alami tanpa kalori dengan potensi tingkat kemanisan lebih tinggi daripada sukrosa.⁴⁰

Setelah ditambahkan zat aktif dan zat aditif lainnya, *gum base* diaduk dan dimasukan ke dalam *cooling belts* mesin, kemudian didinginkan menggunakan aliran udara yang dingin. Selanjutnya adonan permen karet diekstrusi, digiling, dipotong, dan dibentuk. Tahap selanjutnya permen karet didiamkan selama

24 sampai 48 jam. Potongan-potongan permen karet tersebut kemudian di lapisi dengan bahan pelapis sebelumnya akhirnya dibungkus dan dikemas.⁴¹

SIMPULAN

Minyak atsiri kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) mengandung zat aktif sinamaldehyd dan eugenol yang dapat menghambat biofilm oral secara alami. Adanya sifat antibiofilm ini kemungkinan membuat minyak atsiri kayu manis menjadi zat aktif yang dimasukkan dalam permen karet, sehingga dapat digunakan sebagai bahan antibiofilm. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut dalam hal uji sitotoksitas, sehingga penggunaannya secara klinis dapat dipertanggungjawabkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pintauli S, Hamada T. Fairway to oral health in general practice. Medan: USU Press; 2008.
2. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. Clin Microbiol Rev. 2000;13:547-58.
3. Niu C and Gilbert ES. Colorimetric method for identifying plant essential oil components that affect biofilm formation and structure. Appl Environ Microbiol. 2004;70(12):6951-6.
4. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. Int J Food Microbiol. 2004;94(3):223–53.
5. Juven BJ, Kanner J, Schved F, Weisslowicz H. Factors that interact with the antibacterial action of thyme essential oil and its active constituents. J Appl Bacteriol. 1994;76(6):626-31.
6. Kim J, Marshall MR, Wei C. Antibacterial activity of some essential oil components against five foodborne pathogens. J Agric Food Chem. 1995;43(11): 2839-45.
7. Wendakoon CN, Sakaguchi M. Inhibition of amino acid decarboxylase activity of *Enterobacter aerogenes* by active components in spices. J Food Protect. 1995;58(3): 280– 3.
8. Harris R. Tanaman minyak atsiri. Jakarta: Penebar Swadaya; 1990. Indonesian.
9. Rismunandar. Kayu manis. Jakarta: Penebar Swadaya; 1990. Indonesian.
10. Rismunandar, Farry BP. Kayu manis:budi daya dan pengolahan. Jakarta: Penebar Swadaya; 2001. Indonesian.
11. Kurniawati N. Sehat dan cantik alami berkat khasiat bumbu dapur. Bandung: Qanita; 2010. Indonesian.

12. Hariana A. Tumbuhan obat dan khasiatnya, Seri 2. Jakarta: Penebar Swadaya; 2008. Indonesian.
13. Sastrohamidjojo H. Kimia minyak atsiri. Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 2004. Indonesian.
14. Gunawan, Mulyani. Ilmu obat alam (farmakognoso). Jakarta: Penebar Swadaya; 2004. Indonesian.
15. Perry LM. Medicinal plant of East and South East Java. London: Mit Press; 1980.
16. Tjitrosoepomo G. Taksonomi tumbuhan obat-obatan. Yogyakarta: Gadjah Mada Univ Press;1994. Indonesian.
17. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology 25th ed. Access Medicine: Mc-Graw Hill; 2010.
18. Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*. 2011; 2(5):435-4.
19. Madigan MT, Martinko JM, Brock TD. Brock's biology of microorganisms. 11th Ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2006.
20. Basani G, Venkata RD, Rao YM. Medicated chewing gum – a novel approach to improve patient compliance. *Int J Res Pharm Sci Drug Res*. 2011;2(1):23-32.
21. Semwal R, Semwal DK, Badoni R. Chewing gum: a novel approach for drug delivery. *J Appl Res*. 2010. 10(1):115-23.
22. Heema N, Gupta S: Medicated chewing gums - updated review. *Int J Pharm Res Dev*. Publication Ref No: IJPRD/2010/PUB/ARTI/VOV-2/ISSUE-8/OCT/011.
23. William PV, Millind T. A comprehensive review on medicated chewing gum. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2012; 3(2):894-907.
24. Levine J, Baukol P, Pavlidis I. The energy expended in chewing gum. *N Engl J Med*. 1999; 341 (27): 2100. Available from:
25. Ezhumalai K, Ilavarasan P, Rajalakshmi AN, Sathiyaraj U, Mugundhan RM. medicated chewing gum – a novel drug delivery for systematic and targeted drug delivery system. *Int J Pharm Tech*. 2011; 3(1):2011725-744.
26. Zyck DJ, Greenberg MJ, Barkalow DG, Marske SW, Schnell PG, Mazzone P, et al. Method of making coated chewing gum products containing various antacids. United States patent US6645535. 2003 Nov 11.
27. Khatun S, Sutradhar KB. Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system. *Int J Curr Pharm*. 2012; 1(4):86-91.
28. Athanikar NK, Gubler SA. Process for manufacturing a pharmaceutical chewing gum. United States patent US6322828. 2001 Nov 27.
29. Pan PH, Finnegan MB, Sturdivant L, Barnett ML. Comparative antimicrobial activity of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse in vitro. *J Clin Periodontol*. 2003; 26 (7):474-6.
30. Ouhayoun JP. Penetrating the plaque biofilm: impact of essential oil mouthwash. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(Suppl 5):10-2.
31. Shan, B, Cai YZ, Brooks JD, Corke H. The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extract. *Int J Food Microbiol*. 2007;17 (1):112-9.
32. López P, Sánchez C, Batlle R, Nerín C. Solid- and vapor-phase antimicrobial activities of six essential oils: susceptibility of selected foodborn bacterial and fungal strains. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(17):6939-46.
33. Ardani, Marisya. Pratiwi, Sylvia. Hertiani, Triana. Efek campuran minyak atsiri daun cengkeh dan kulit batang kayu manis sebagai antiplak gigi. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2010;21(3):191-201. Indonesian.
34. Davidson PM. 2001, Chemical preservatives and naturally antimicrobial compounds. In: Beuchat MP, Montville LR. *Food microbiology*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press; 2001. p. 593-628.
35. Celikel N, Kavas G. Antimicrobial properties of some sssential oils against some pathogenic microorganisms. *Czech J Food Sci*. 2008;26(3):174-81.
36. Sikkema J, de Bont JA, Poolman B. Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *J Biol Chem*. 1994; 269(11):8022-28.
37. Khan MS, Zahin M, Hasan S, Husain FM, Ahmad I. Inhibition of quorum sensing regulated bacterial functions by plant essential oils with special reference to clove oil. *Lett Appl Microbiol*. 2009;49 (3):354-60.
38. Mehta F, Keservani RK, Karthikeyan C, Trivedi P. Chewing gum as a drug delivery system. *Appl Sci Res*. 2010;2(2):79-99.
39. Zhu M, Carvalho RHR; Scher A; Wu CD. 2004. Short-term germ-kill effect of chewing gum containing plant essential oil. [abstract]. Presentation of the 82nd International Association of Dental Research Meeting; 2004; Honolulu, HI. 2004.
40. Burdock GA. Fenaroli's handbook of flavor ingredients. 4th ed. Boca Raton: CRC Taylor and Francis; 2002.
41. Isdianti F. Penjernihan ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana bertonii*) dengan ultrafiltrasi aliran silang. [skripsi]. Indonesian