

**OPTIMASI ASAM TARTRAT DAN NATRIUM BIKARBONAT GRANUL
EFFERVESCENT KOMBINASI EKSTRAK DAUN *Guazuma ulmifolia* Lam. DAN
KELOPAK *Hibiscus sabdariffa* L.**

Dwi Nurahmanto, Dita Isnaini Prabawati, Bawon Triatmoko, Nuri

Fakultas Farmasi Universitas Jember

Jln. Kalimantan 37, Jember 68121

email korespondensi : dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

ABSTRAK

Guazuma ulmifolia Lam. dan *Hibiscus sabdariffa* L. secara empiris digunakan sebagai jamu untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Jamu yang mengandung ekstrak tersebut memiliki rasa yang pahit dan aroma yang tidak menyenangkan. Penelitian ini dibuat sediaan granul *effervescent* dari kombinasi ekstrak daun *Guazuma ulmifolia* Lam. dan ekstrak Kelopak Bunga *Hibiscus sabdariffa* L. Formulasi dalam bentuk granul *effervescent*, terdiri dari sumber asam dan basa yaitu asam tartrat dan natrium bikarbonat. Granul *effervescent* dapat memperbaiki rasa dan aroma. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula optimum yang memiliki sifat fisik granul *effervescent* yang baik. Penelitian ini dilakukan berdasarkan metode desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level* yang menghasilkan empat formula yaitu formula (1), a, b, dan ab. Sifat fisik granul *effervescent* yang diuji adalah kelembaban dan waktu larut. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi natrium bikarbonat dapat menurunkan kelembaban dan waktu larut. Sedangkan, peningkatan konsentrasi asam tartrat justru sebaliknya. Formula optimum yang diperoleh dalam penelitian ini mengandung asam tartrat 600 mg dan natrium bikarbonat 1209 mg. Formula tersebut memiliki komposisi yang sama seperti formula b.

Kata kunci : *Guazuma ulmifolia*, *Hibiscus sabdariffa*, granul *effervescent*, antihiperlipidemia

PENDAHULUAN

Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lam.) dan Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) secara empiris digunakan sebagai jamu antihiperlipidemia [Sari dkk, 2013]. Ekstrak etanol Daun Jati Belanda mengandung flavonoid, saponin, dan tanin dengan kadar tinggi [Iswantini, 2011]. Kandungan flavonoid dalam Jati Belanda dapat menurunkan kolesterol dengan mekanisme kerja menghambat enzim HMG CoA reduktase yang berperan dalam proses pembentukan kolesterol. Tanin memiliki aktivitas antihiperlipidemia

dengan cara mengurangi absorpsi lipid dalam usus [Havsteen, 2002]. Saponin dapat menghambat lipase pankreatik [Zarabal, dkk, 2012].

Kelopak Bunga Rosella mengandung beberapa senyawa fenolik sederhana dan beberapa senyawa flavonoid (antosianin, antosianidin dan glikosida kuersetin), serta asam organik (asam sitrat dan asam malat) dan derivatnya [Zarabal dkk, 2012]. Kandungan antosianin pada Kelopak Bunga Rosella memiliki aktivitas antihiperlipidemia dengan mekanisme kerja sebagai inhibitor pankreatik lipase

yang dapat menurunkan penyerapan dan pencernaan lipid makanan [Sari dkk, 2013]. Kandungan asam pada Kelopak Bunga Rosella juga dapat menghambat sintesis triasilgliserol, sehingga dapat menurunkan LDL [Hopkins dkk, 2013].

Kombinasi daun Jati Belanda dan Kelopak Bunga Rosella dengan mekanisme kerja yang berbeda sangat memungkinkan untuk menghasilkan efek komplementer, sehingga efektivitasnya akan lebih baik. Kombinasi ekstrak etanol daun Jati Belanda dan ekstrak air Kelopak Bunga Rosella mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan meningkatkan kadar HDL pada tikus percobaan [Sholihah, 2016].

Di pasaran terdapat beberapa produk jamu yang mengandung Daun Jati Belanda atau Kelopak Bunga Rosella sebagai antihiperlipidemia, namun belum ada kombinasi antara keduanya. Jamu yang beredar di pasaran umumnya dalam bentuk simplisia, serbuk, kapsul, pil, dan tablet. Jamu tersebut identik memiliki bau dan rasa yang kurang menyenangkan. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan formulasi salah satunya dalam bentuk sediaan granul *effervescent*. Granul *effervescent* dipilih karena bentuk sediaan ini mempunyai rasa yang menyenangkan, dapat memberikan efek menyegarkan, dapat menutupi rasa bahan aktif yang pahit, dan mudah digunakan [Allen, 2002].

Pada penelitian ini untuk mendapatkan suatu sediaan granul

effervescent yang *acceptable*, dibutuhkan jumlah asam basa yang optimum. Sumber asam dan basa yang digunakan adalah asam tartrat dan natrium bikarbonat. Asam tartat memiliki tingkat kelarutan baik, asam tartat dapat membentuk karbondioksida lebih banyak dibandingkan dengan asam sitrat anhidrat dan asam askorbat ketika direaksikan dengan natrium bikarbonat dalam perbandingan yang sesuai, serta banyak tersedia dipasar [Mohrle, 1989]. Natrium bikarbonat dapat larut sempurna, tidak higroskopik, murah, dan banyak tersedia secara komersial mulai dari bentuk bubuk sampai bentuk granul [Mohrle, 1989]. Optimasi asam tartrat dan natrium bikarbonat dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial untuk mendapatkan suatu formula optimum yang memenuhi persyaratan. Respon dalam penelitian ini meliputi waktu larut dan kelembaban granul *effervescent*.

METODE PENELITIAN

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat-alat gelas, *grinder mixer* (Orsatti Single Phase Motor), *rotary evaporator* (Laboratta 4000-efficient), oven (Memmert), panci infus, kompor gas, *freeze dryer* (Zirbus VacO 5-II-D), spatula, lemari pendingin, timbangan analitik (*Adventure Ohaus*), alat penguji sifat alir dan sudut diam (*Pharmeq*), alat uji bobot jenis mampat (*TAP-28, Logan instrumens*), pH meter

(CP 502 Elmeiron), ayakan mesh 100 (Pharmeq), mortir dan stamper, cawan penguap, desikator dan perangkat lunak Design Expert Trial 10.0.6.

Bahan yang digunakan meliputi Daun Jati Belanda dan Kelopak Bunga Rosella yang diperoleh dari daerah Kabupaten Jember, akuades, dekstrin, tanol 96%, etanol 70% diperoleh dari Aneka Kimia. natrium bikarbonat asam tartrat, PVP, aspartam dan laktosa diperoleh dari Bratachem.

1. Persiapan ekstrak

Serbuk daun *G. ulmifolia* dimaserasi dengan etanol 96% selama 24 jam. Ekstrak hasil maserasi kemudian disaring dan residu kemudian dimasearsi lagi dengan etanol 96% selama 24 jam. Ekstak etanol diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 60°C. Serbuk Kelopak Bunga *H. sabdariffa* diekstraksi dengan metode infus selama 15 menit pada suhu 90°C. Setelah itu disaring dan dikeringkan menggunakan freeze dryer.

2. Pembuatan granul Effervescent

Granul effervescent dibuat menjadi empat rancangan formula, yaitu F(1), Fa, Fb, Fab. Formulasi keempat granul dapat dilihat pada Tabel 1.

Granul asam dibuat dengan mencampurkan ekstrak kering Rosella, ekstak daun Jati Belanda, laktosa, dan aspartam dan asam tartrat dalam mortir. Larutan pvp dicampurkan sedikit demi sedikit sampai terbentuk granul. Granul

basa dibuat dengan mencampurkan natrium bikarbonat dan pewarna yellow. Larutan pvp dicampurkan sedikit demi sedikit. Semua granul diayak menggunakan ayakan 16 mesh dan dikeringkan dalam oven selama 2 hari.

Tabel 1. Susunan Formula granul effervescent

Bahan	Formula (mg)			
	F(1)	Fa	Fb	Fab
Ekstrak Jati Belanda	1001	1001	1001	1001
Ekstrak Rosella + dekstrin	1512	1512	1512	1512
Asam tartrat	600	1080	600	1080
Natrium bikarbonat	671.67	671.67	1209	1209
PVP	60	60	60	60
Aspartam	180	180	180	180
Pewarna yellow	2 tetes	2 tetes	2 tetes	2 tetes
Laktosa	ad 6000	ad 6000	ad 6000	ad 6000

3. Evaluasi Granul Effervescent

a. Uji organoleptis

Uji dilakukan dengan melihat tampilan dari granul effervescent. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi warna, aroma, dan kondisi granul.

b. Laju alir dan sudut diam

100 gram granul ditimbang lalu dimasukkan ke dalam corong flowability tester, kemudian penutup dasar corong dibuka sambil dijalankan alat pencatat waktu. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik. Pengukuran sudut diam (α), tinggi kerucut (h) dan jari-jari (r) dasar kerucut granul yang terbentuk dilakukan

setelah granul mengalir bebas. Kecepatan alir dan sudut diam dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{berat granul}}{\text{waktu alir}}$$
$$\text{Sudut diam} = \alpha = \tan \left(\frac{\text{tinggi kerucut (h)}}{\text{jari-jari (r)}} \right)$$

c. *Bulk density* dan *tap density*

Ditimbang sejumlah granul dari setiap formula hingga volume gelas ukur mencapai 100 mL dan dicatat volume awal (V_0), kemudian gelas ukur dipasang pada alat, dan alat dihidupkan. Pengetapan dilakukan sampai 500 kali ketukan atau sampai diperoleh volume konstan, kemudian volume konstan (V_t) dicatat. Kompresibilitas granul dihitung menggunakan rumus *Carr's index* dan *Hausner ratio*, seperti pada persamaan berikut:

$$\text{Bulk density} = \frac{\text{berat granul}}{V_0}$$
$$\text{Tapped density} = \frac{\text{berat granul}}{V_t}$$
$$\text{Carr's index} = \frac{\text{tapped density} - \text{bulk density}}{\text{tapped density}} \times 100\%$$
$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{tapped density}}{\text{bulk density}}$$

d. Kandungan lembab granul

6 gram granul dimasukkan ke dalam alat *moisture content analyzer*. Alat dijalankan dengan mengatur suhu hingga 105°C.

e. Uji waktu larut

6 gram granul dimasukkan ke dalam gelas berisi akuades sebanyak 200 ml. Waktu larut ditentukan mulai dari granul

dimasukkan ke dalam gelas hingga seluruh granul larut dalam akuades tersebut.

f. Uji pH

6 gram dilarutkan dalam *beaker glass* berisi air sebanyak 200 ml. Alat pH meter yang akan digunakan sebelumnya dikalibrasi terlebih dahulu dengan menggunakan larutan *buffer* pH 7. Selanjutnya elektroda dicelupkan ke dalam sampel dan dibiarkan beberapa saat sampai diperoleh nilai pH sampel yang stabil.

g. Analisis desain faktorial dan penentuan daerah optimum

Hasil penentuan nilai waktu larut dan kelembaban kemudian dilakukan analisis dengan menggunakan *software design expert trial 10.0.6* untuk menentukan formula optimum. *Contour plot* yang didapat kemudian digabungkan menjadi *contour plot super imposed* untuk mengetahui daerah komposisi optimum dari natrium bikarbonat dan asam tartrat yang digunakan untuk pembuatan granul *effervescent*.

h. Uji kesukaan

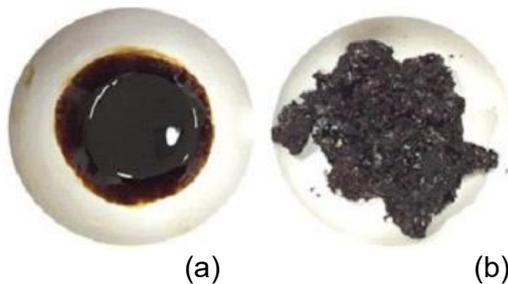
Metode yang digunakan adalah *accidental sampling*, dengan jumlah 30 responden. Karakteristik responden yaitu laki-laki dan perempuan di daerah Jember, usia 20-50 tahun. Tiap responden mencoba formula optimum granul *effervescent*. Responden tersebut kemudian memberikan penilaian terhadap warna, aroma dan rasa dari granul *effervescent* yang dicoba. Setelah itu,

responden mengisi form atau angket penilaian yang tersedia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil ekstraksi daun *G.Ulmifolia* yang diperoleh sebesar $37,163 \pm 0,105$ gram, dengan rendemen sebesar $6,194 \pm 0,017\%$. Ekstrak kering kelopak bunga *H.Sabdariffa* yang diperoleh sebanyak $40,27 \pm 0,105$ gram, dengan rendemen sebesar $13,422 \pm 0,035\%$. Hasil ekstrak yang diperoleh dapat dilihat pada Gambar 1.



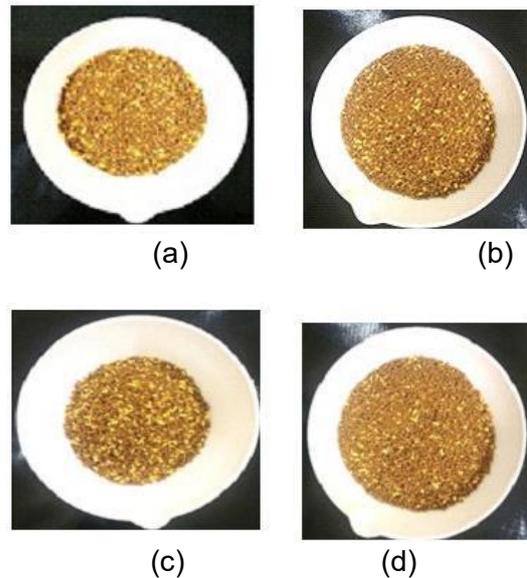
Gambar 1. Ekstrak Daun Jati Belanda (a) dan Ekstrak Kelopak Rosella (b)

Evaluasi Granul

Hasil pemeriksaan organoleptis granul *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil keempat formula granul *effervescent* dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 2. Hasil uji organoleptis granul *effervescent*

Formula	Warna	Aroma	Kondisi granul
1	Coklat kekuningan	Sedikit berbau	Kering dan kasar
a	Coklat kekuningan	Sedikit berbau	Kering dan kasar
b	Coklat kekuningan	Sedikit berbau	Kering dan kasar
ab	Coklat	Sedikit berbau	Kering dan kasar



Gambar 2. Granul *effervescent* (a) Formula 1, (b) Formula a, (c) Formula b, (d) Formula ab

Berdasarkan pengujian laju alir menunjukkan bahwa semua granul *effervescent* yang dihasilkan memiliki waktu alir yang baik. Waktu alir granul yang baik adalah lebih dari 10 gram/detik [Fadlil dkk, 2012]. Hasil pengujian laju alir granul *effervescent* untuk setiap formula dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji laju alir granul *effervescent*

Replikasi	Kecepatan alir (gram/detik)			
	F(1)	Fa	Fb	Fab
1	11,3	10,93	11,22	11,05
2	11,05	10,85	11,51	10,95
3	11,66	11,12	11,36	11,13
Rata-rata	11,3	10,97	11,36	11,05
SD	0,315	0,142	0,142	0,113

Hasil pengujian sudut diam granul *effervescent* berada pada rentang 28,44-28,81⁰. Nilai sudut diam granul yang baik

apabila tidak lebih dari 30⁰ [Patel dkk, 2012]. Hasil pengujian sudut diam granul *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji sudut diam *effervescent*

Replika si	Sudut diam (0)			
	F(1)	Fa	Fb	Fab
1	29,36	29,36	28,81	29,36
2	28,26	27,69	28,26	28,26
3	28,811	29,36	28,26	28,81
Rata-rata	28,81	28,8	28,44	28,81
SD	0,55	0,96	0,319	0,55

Hasil yang diperoleh dari persen kompresibilitas menunjukkan nilai *Carr's index* berkisar antara 12,48-13,34%. Hasil ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa granul yang memiliki nilai *Carr's index* kurang dari 15% memiliki kemampuan alir yang baik [Patel, H. K., dkk, 2012]. Nilai *Hausner's ratio* yang diperoleh dari keempat formula berkisar antara 1,10-1,15. Nilai *Hausner's ratio* pada rentang 1,00-1,18 dikatakan memiliki kemampuan alir yang baik [Patel, H. K., dkk, 2012]. Hasil pengujian sudut diam granul *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji bulk dan tap density granul *effervescent*

Formula	Kompresibilitas (rata-rata)		Kemampuan Alir
	Carr's index (%)	Hausner's ratio	
1	12,48±1,472	1,14±0,019	Baik
a	13,34±1,073	1,15±0,014	Baik
b	12,88±1,857	1,15±0,025	Baik
ab	12,81±0,136	1,10±0,002	Baik

Hasil pengujian pH granul *effervescent* yang diperoleh berkisar antara 6,13-6,46. Berdasarkan data yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai pH dari keempat formula telah memenuhi nilai pH *effervescent* yang baik yaitu 6-7 [Kailaku, 2012]. Pengukuran pH perlu dilakukan karena jika larutan *effervescent* yang terbentuk terlalu asam dapat mengiritasi lambung sedangkan jika terlalu basa menimbulkan rasa pahit dan tidak enak. Hasil pengujian pH granul *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil uji pH granul *effervescent*

Replikasi	F(1)	Fa	Fb	Fab
1	6,3	6,14	6,51	6,28
2	6,28	6,06	6,4	6,17
3	6,34	6,2	6,47	6,22
Rata-rata	6,31	6,13	6,46	6,22
SD	0,031	0,07	0,056	0,055

Hasil uji kelembaban granul *effervescent* diperoleh kandungan lembab yang berkisar antara 1,33-1,93%. Berdasarkan hasil tersebut, keempat

formula memenuhi persyaratan kelembaban granul *effervescent* dari bahan ekstrak yaitu $\leq 5\%$ [BPOM, 2014]. Hasil uji kelembaban granul *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 7.

SD	3.61	3.51	5.61	1.53
----	------	------	------	------

Hasil uji kesukaan terhadap skor warna, aroma dan rasa granul *effervescent* dari *keempat* formula dapat dilihat pada Gambar 3.

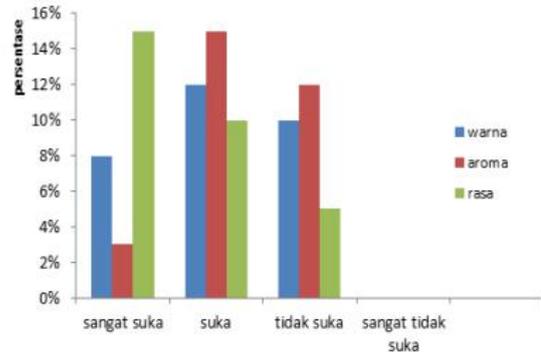
Tabel 7. Hasil uji kelembaban granul *effervescent*

Replikasi	Kelembaban (%)			
	F(1)	Fa	Fb	Fab
1	1,8	2	1,3	1,8
2	1,5	1,8	1,35	1,8
3	1,5	2	1,35	2
Rata-rata	1,6	1,93	1,33	1,87
SD	0,17	0,12	0,03	0,12

Hasil waktu larut yang diperoleh menunjukkan bahwa semua formula granul telah memenuhi persyaratan waktu larut yaitu kurang dari 150 detik [Wehling dan Fred, 2004]. Hasil uji kelembaban granul *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil uji waktu larut granul *effervescent*

Replika si	Waktu larut (detik)			
	F(1)	Fa	Fb	fab
1	117	127	89	110
2	119	123	96	109
3	112	130	94	112
Rata-rata	116	126.67	93	110.33



Gambar 3. Hasil uji kesukaan granul *effervescent*

Penilaian kesukaan terhadap warna ditunjukkan warna biru, penilaian kesukaan aroma ditunjukkan warna merah, dan penilaian kesukaan rasa ditunjukkan warna hijau. Dari hasil uji kesukaan terhadap warna, diperoleh hasil bahwa 26,66% responden menyatakan sangat suka, 40% responden menyatakan suka dan 33,33% menyatakan tidak suka terhadap sediaan tersebut. Pada penilaian aroma 10% responden menyatakan sangat suka, 50% responden menyatakan suka dan 40% responden menyatakan tidak suka. Penilaian rasa merupakan faktor penting dalam menentukan keputusan akhir konsumen dalam menerima atau menolak suatu produk pangan. Berdasarkan penilaian responden, didapatkan 50% responden sangat suka dan 33,33% responden

menyatakan suka dan 16,66% menyatakan tidak suka.

PEMBAHASAN

Data uji organoleptis yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan aroma dan kondisi granul *effervescent* pada keempat formula, namun terdapat perbedaan pada tampilan warna. Pada formula 1, a dan b cenderung memiliki warna kuning kecoklatan, sedangkan pada formula ab memiliki warna coklat. Hal ini dikarenakan pada granul formula 1, a dan b jumlah laktosa yang digunakan lebih banyak dibandingkan pada formula ab. Laktosa memiliki warna putih, sehingga ketika laktosa yang digunakan lebih banyak maka granul yang dihasilkan akan memiliki warna lebih terang. Selain itu juga dipengaruhi dengan adanya granul basa yang berwarna kuning, semakin banyak jumlah granul basa yang digunakan, maka akan memiliki warna yang lebih kuning.

Pengujian pH menunjukkan formula a memiliki nilai pH yang paling rendah, sedangkan formula b memiliki nilai pH yang paling tinggi. Hal tersebut dikarenakan terdapat perbedaan kompenan asam dan basa. Variasi jumlah asam dan basa mempengaruhi pH sediaan. Semakin banyak jumlah asam tartrat yang digunakan, maka pH sediaan semakin menurun.

Pengujian kelembaban menunjukkan bahwa formula a memiliki nilai kelembaban yang paling tinggi, sedangkan formula b memiliki nilai

kelembaban yang paling rendah. Hal ini dikarenakan pada formula b mengandung natrium bikarbonat *level* tinggi, natrium bikarbonat dapat menstabilkan asam tartrat yang bersifat higroskopis (menyerap air) sehingga semakin tinggi konsentrasi natrium bikarbonat yang ditambahkan maka akan semakin sedikit uap air yang terserap [Sandrasari dan Abidin, 2010]. Granul *effervescent* yang memiliki kelembaban tinggi akan menyebabkan terjadinya reaksi *effervescent* yang prematur sehingga granul *effervescent* menjadi tidak stabil [Purwandari, 2007].

Pengujian waktu larut granul *effervescent* menunjukkan bahwa formula (b) yang mengandung natrium bikarbonat *level* tinggi dan asam tartrat *level* rendah memiliki waktu larut yang paling cepat. Formula (a) yang mengandung natrium bikarbonat *level* rendah dan asam tartrat *level* tinggi memiliki waktu larut yang paling lama. Perbedaan waktu larut ini dipengaruhi oleh penggunaan jumlah natrium bikarbonat dan asam tartrat. Hal tersebut juga berhubungan dengan kandungan lembab granul, semakin rendah kandungan lembab granul maka semakin mudah untuk menarik air yang ada di sekitarnya sehingga granul akan mudah pecah dan terlarut [Purwandari, 2007]. Hasil uji kelembaban juga menunjukkan bahwa formula b memiliki kandungan lembab yang paling rendah dibanding formula yang lain.

Analisis dengan menggunakan *software design expert* diperoleh lima formula optimum, dengan batas minimum respon kelembaban 1-1,8% serta batas minimum respon waktu larut 60-150 detik. Formula yang paling baik dari keempat formula optimum yang didapat dari *design expert* adalah formula yang mengandung asam tartrat sebesar 600 mg dan natrium bikarbonat sebesar 1209 mg, dengan prediksi waktu larut 93 detik dan kelembaban 1,33%. Komposisi formula tersebut sama dengan formula b.

Persentase uji kesukaan terhadap aroma, warna, dan rasa granul *effervescent* terhadap formula optimum (formula b) menunjukkan bahwa responden dengan jumlah persentase paling banyak menyatakan tidak suka terhadap bau dari sediaan granul *effervescent*. Hal tersebut dikarenakan bahan aktif yang digunakan dalam sediaan ini berasal dari ekstrak tumbuhan, sehingga memiliki bau yang kurang menyenangkan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa semakin banyak jumlah asam tartrat yang digunakan akan meningkatkan waktu larut dan kelembaban granul *effervescent*, sebaliknya semakin banyak jumlah natrium bikarbonat yang digunakan akan menurunkan waktu larut dan kelembaban granul *effervescent*. Berdasarkan *overlay plot* didapatkan komposisi optimum yaitu

pada formula (b) dengan jumlah asam tartra sebesar 600 mg dan natrium bikarbonat sebesar 1209 mg dengan prediksi kelembaban 1,33% dan waktu larut 93,00 detik.

Beberapa saran pada penelitian ini adalah pada proses produksi granul *effervescent*, sebaiknya dikerjakan pada kondisi kelembaban relatif (RH) ruangan yang lebih rendah ($\leq 25\%$) untuk menghasilkan sediaan *effervescent* yang lebih bagus dan stabil.

DAFTAR PUSTAKA

- Sari, I. P., A. Nurrochmad, dan I. M. Setiawan. 2013. Indonesian Herbs Reduce Cholesterol Levels In Diet Induced Hypercholesterolemia Through Lipase Inhibition. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11(1):13–20.
- Iswantini, D., R. F. Silitonga, E. Martatilofa, dan L. K. Darusman. 2011. *Zingiber cassumunar*, *Guazuma ulmifolia*, and *Murraya paniculata* Extracts As Antiobesity: In Vitro Inhibitory Effect On Pancreatic Lipase Activity. *Hayati Journal of Biosciences*. 18(1):6–10.
- Havsteen, B. H. 2002. The Biochemistry and Medical Significance Of The Flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics*. 96(2–3):67–202.
- Zarabal, O. C., D. Maria, B. Dermitz, Z. O. Flores, P. Margaret, H. Jones, C. N. Hipolito, dan K. Bin Bujang. 2012. *Hibiscus sabdariffa* L, *Roselle calyx*, From Ethnobotany To Pharmacology. *Journal of Experimental Pharmacology*. 4:25–39.
- Hopkins, A. L., M. G. Lamm, J. L. Funk, dan C. Ritenbaugh. 2013. *Hibiscus sabdariffa* L. In The Treatment Of Hypertension and Hyperlipidemia: A Comprehensive Review Of Animal and

- Human Studies. *Fitoterapia*. 85(1):84–94.
- Sholihah, M. 2016. Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Kombinasi Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) dan Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Allen, V. L. 2002. *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*. Edisi 2. Washington D.C: American Pharmaceutical Assosiation.
- Mohrle, R. 1989. *Effervescent Tablet*. Dalam *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Fadlil, A., W. S. Aji, N. Azis, dan A. B. Setianto. 2012. Rancang Bangun Sistem Instrumentasi Otomatis Uji Kecepatan Alir Granul / Serbuk Obat. *Seminar Nasional Aplikasi Sains dan Teknologi Periode III*. (November). 2012. 1–6.
- Patel, H. K., P. Chauhan, K. N. Patel, B. A. Patel, dan P. A. Patel. 2012. Formulation and Evaluation Of *Effervescent* Tablet Of Paracetamol and Ibuprofen. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*. 1(2):509–520.
- Kailaku, S. I., J. Sumangat, dan Hernani. 2012. Formulasi Granul Efervesen Kaya Antioksidan dari Ekstrak Daun Gambir. *J. Pascapanen*. 9(1):27–34.
- BPOM. 2014. *Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Wehling dan Fred. 2004. *Effervescent Composition Including Stevia*. <http://www.google.ch/patents/US6811793> [Diakses pada 20 April 2014].
- Sandrasari dan Abidin. 2010. Penentuan Konsentrasi Natrium Bikarbonat Dan Asam Sitrat Pada Pembuatan Serbuk Minuman Anggur Berkarbonasi (*Effervescent*). *J. Tek. Ind. Pert*. 21 (2): 113-117
- Purwandari, L. E. 2007. Optimasi Campuran Asam Sitrat–Asam Tartrat Dan Natrium Bikarbonat Sebagai Eksipien Dalam Pembuatan Granul *Effervescent* Ekstrak. *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Dharma Yogyakarta.

