

**GRANUL *EFFERVESCENT* EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH
(*Allium cepa* L.) SEBAGAI OBAT HERBAL PENGOBATAN INFEKSI
BAKTERI *Streptococcus pyogenes* PENYEBAB FARINGITIS
(*EFFERVESCENT GRANULES* of *ONION SKIN EXTRACTS* (*Allium cepa* L.) AS HERBAL
MEDICINE TREATMENT of BACTERIAL INFECTIONS *Streptococcus pyogenes*
PHARYNGITIS CAUSES)**

Ratih Wirdia N*, Niken Fitri A, Nuansa Amalia, Rian Rizki M, Nita Mudiana, Ahmad Fuad M
ProdiS1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "Yayasan Pharmasi Semarang"

ratihwirdia_ningsih@yahoo.com

ABSTRAK

Infeksi saluran pernapasan atas (ISPA) seperti faringitis merupakan peradangan pada membran mukosa yang mendasari struktur tenggorokan, mempunyai gejala nyeri kepala yang hebat, demam atau menggigil, malaise, nyeri menelan, muntah dan mungkin batuk tapi jarang. Faringitis dapat disebabkan oleh infeksi bakteri *Streptococcus pyogenes*. Kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) merupakan bagian tanaman yang diidentifikasi mengandung senyawa flavonoid, tanin dan saponin. Senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antibakteri ekstrak etanol kulit bawang merah dalam berbagai konsentrasi terhadap *Streptococcus pyogenes* secara *in vitro*. Kulit bawang merah diekstraksi menggunakan etanol 96% dengan metode maserasi, formulasi granul *effervescent* dan uji karakteristik fisik granul *effervescent*. Formulasi granul *effervescent* dibuat dengan konsentrasi efektif: 5% ekstrak kulit dari *Allium cepa* L. Uji karakteristik fisik granul *effervescent* meliputi: tanggapan rasa, waktu larut, kelembaban, volume bulk, pengetapan, waktu alir dan sudut diam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit bawang merah memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. pyogenes* penyebab faringitis dan formulasi granul *effervescent* memenuhi seluruh uji karakteristik fisik sediaan.

kata kunci: antibakteri, faringitis, granul *effervescent*, kulit bawang merah, *Streptococcus pyogenes*.

ABSTRACT

Upper respiratory tract infections (ISPA) such as pharyngitis is an inflammation of the mucous membranes of the underlying structure of the throat, has a headache, fever or chills, malaise, pain swallowing, vomiting and maybe the cough but rarely. Pharyngitis can be caused by a bacterial infection of *Streptococcus pyogenes*. Onion skin (*Allium cepa* L.) is part of the plant that contains compounds identified flavonoids, tannins, saponins and compounds have antibacterial activity. This research aims to know the antibacterial potential of ethanol extracts of onion skin in various concentrations against *Streptococcus pyogenes* in vitro. Onion skin extracted using ethanol 96% by the method of maceration, effervescent granules formulation and physical characteristics test of effervescent granules. Physical effervescent granules formulation made with effective: 5% concentration of skin extracts from *Allium cepa* L. effervescent granules characteristics test includes: responses of taste, a late time, moisture, bulk volume, pengetapan, time drift and angle still. The results showed that onion skin extract has antibacterial activity against *Streptococcus pyogenes* causes

pharyngitis and effervescent granules formulation filled all the physical characteristics of the test preparations.

keywords: antibacterial, pharyngitis, effervescent granules, onion skin, Streptococcus pyogenes.

PENDAHULUAN

Faringitis merupakan peradangan pada membran mukosa yang mendasari struktur tenggorokan. Faringitis akut yang disebabkan bakteri mempunyai gejala nyeri kepala yang hebat, demam atau menggigil, malaise, nyeri menelan, muntah dan mungkin batuk tapi jarang^[4].

Streptococcus adalah kelompok besar dan beraneka ragam dari kokus gram positif yang tumbuh secara berpasangan atau berantai. Sebagian merupakan flora normal, sebagian lain berkaitan dengan infeksi penting pada manusia. *Streptococcus pyogenes* berkolonisasi di tenggorokan dan kulit manusia dan membentuk mekanisme virulensi yang kompleks untuk melawan sistem pertahanan tubuh. Penyakit yang umum disebabkan oleh bakteri ini adalah faringitis bakterial dan impetigo^[5].

Ekstrak metanol yang difermentasi dari kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) memiliki potensi besar sebagai antibakteri dan dapat digunakan dalam pengobatan penyakit menular yang disebabkan oleh mikroorganisme resisten.^[6] Pernyataan tersebut diperkuat oleh penelitian yang dilakukan Misna dan Diana (2016) bahwa ekstrak kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai aktivitas antibakteri ekstrak kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) terhadap bakteri *Streptococcus pyogenes* penyebab faringitis dengan membuat sediaan granul

effervescent ekstrak kulit bawang merah (*Allium cepa* L.).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Farmasi, Laboratorium Biologi Farmasi dan Laboratorium Teknologi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi Semarang” pada bulan Maret-Juni 2017.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah cawan petri, *rotary evaporator*, otoklaf, pipet volume, *beaker glass*, inkubator, batang pengaduk, cawan porselen, lampu bunsen, gelas ukur, neraca digital, ose bulat dan jangka sorong, *mortir* dan *stamper*, loyang, ayakan no. 30 dan 40, almari pengering, neraca analitik, corong alir dan *moisture meter*..

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit bawang merah (*Allium cepa* L.), etanol, aquadestilata, media *Mueller Hinton Agar* (MHA), media *Nutrient Agar* (NA), media *Nutrient Broth* (NB), larutan *Mc Farland*, biakan bakteri *Streptococcus pyogenes*, Avicel pH 101, PVP, asam sitrat, laktosa, natrium bikarbonat, aspartam, *essence mint* dan obat komersil (siprofloksasin).

Jenis penelitian ini merupakan eksperimental laboratorium dengan memperoleh data yang dianalisis secara statistik menggunakan metode *two way ANOVA* dengan program *Statistical Product Services Solution* (SPSS 16) dengan taraf kepercayaan 95% dilanjutkan dengan uji *Pasca ANOVA*.

Determinasi Tanaman dan Penyiapan Simplisia Kulit Bawang Merah

Determinasi tanaman bawang merah dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi. Diambil kulit bawang merah yang segar, dilakukan sortasi basah, kemudian dicuci dengan air mengalir. Setelah itu, kulit bawang merah dikeringkan dengan cara diangin-anginkan, lalu dilakukan sortasi kering. Kulit bawang merah yang telah disortasi kering kemudian diserbukkan, diayak dengan ayakan No. 30/40 mesh dan siap diekstraksi.

Penyarian Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi. Serbuk kulit bawang merah direndam menggunakan etanol 96% selama 3 hari dan sesekali diaduk. Perlu dilakukan pengadukan sesekali agar ada kontak antara senyawa dengan cairan penyari untuk menghasilkan ekstraksi yang maksimal. Hasil maserat yang telah disaring menggunakan corong dipekatkan dengan *rotary evaporator* dan diuapkan diatas *waterbath* dibawah suhu 50°C.

Skrining Fitokimia Serbuk dan Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Dilakukan uji bebas etanol terlebih dahulu. Skrining kandungan senyawa yang terdapat dalam ekstrak kulit bawang merah meliputi identifikasi senyawa saponin, tanin, flavonoid, terpenoid, alkaloid.

Pembuatan Media MHA (Mueller Hinton Agar)

Media MHA merupakan media pertumbuhan bakteri *Streptococcus pyogenes*. Media MHA dibuat dengan menimbang serbuk MHA sebanyak 3,8 g dilarutkan dalam 100 ml aquadest, dipanaskan hingga mendidih di atas *hotplate*. Media dimasukkan ke dalam tabung, disterilkan dengan autoklaf, dan disimpan dalam lemari es. Jika akan dipergunakan, dipanaskan hingga mencair

kembali. Media MHA dalam tabung dituang dalam cawan petri.

Peremajaan Bakteri *Streptococcus pyogenes*

Media agar miring NA steril disiapkan dalam tabung reaksi, diambil satu ose biakan bakteri *Streptococcus pyogenes* dengan ose bulat kemudian digoreskan pada permukaan NA miring selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

Sterilisasi Alat dan Media

Proses sterilisasi untuk menjamin terhindarnya dari kontaminasi mikroba dengan menggunakan otoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit yang termasuk metode panas basah. Metode ini memanfaatkan uap air untuk mengkoagulasi protein penyusun dinding sel mikroba hingga sel tersebut mati.

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Metode yang digunakan dalam uji aktivitas antijamur adalah sumuran. Ekstrak etanol kulit bawang merah yang dibuat dalam konsentrasi 5%, 10% dan 15%. *Dimethyl Sulfoxide* (DMSO) sebagai kontrol negative dan siprofloksasin sebagai kontrol positif. Ditambahkan suspensi *Streptococcus pyogenes* sebanyak 1 µl ke dalam 20 ml media MHA selanjutnya diinkubasi selama 1 x 24 jam pada suhu 37°C. Kemudian diamati konsentrasi ekstrak yang dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus pyogenes* dengan adanya zona bening.

Analisis Data Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Data hasil uji didapatkan berupa diameter zona bening dari sumuran ekstrak etanol kulit bawang merah yang diukur menggunakan alat jangka sorong. Data tersebut dianalisis menggunakan program SPSS 16 dengan metode dua jalan *ANOVA* kemudian dilanjutkan dengan uji *Pasca ANOVA*.

Pembuatan Sediaan Granul *Effervescent* Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah Kulit Bawang Merah

Ekstrak kering kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) ditambah dengan asam sitrat, laktosa, aspartam, serta sebagian PVP yang dibasahi dengan *essence mint* di dalam alkohol 70% (1:4) hingga massa dapat dikepal. Komponen basa yaitu natrium bikarbonat dan sisa PVP dibasahi dengan *essence mint* dalam alkohol 70% (1:4) hingga massa dapat dikepal. Masing-masing komponen diayak dengan ayakan No. 20 dan 24, lalu granul yang diperoleh dikeringkan dalam almari pengering selama 24 jam. Granul asam dan granul basa yang telah kering ditambahkan aerosil dan dicampur hingga homogen.

Uji Karakteristik Fisik Sediaan Granul *Effervescent* Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Pengujian waktu alir. Ditimbang 100 gram granul, dimasukkan ke dalam corong yang tertutup ujung tangkainya. Dibuka tutup corong, dicatat waktu yang diperlukan oleh granul yang mengalir seluruhnya.

Pengujian sudut diam. Ditimbang 100 gram granul, dimasukkan ke dalam corong yang tertutup ujung tangkainya. Dibuka tutup corong, dibiarkan granul mengalir membentuk kerucut yang stabil. Diukur tinggi kerucut (h) dan jari-jari (r), dihitung dengan rumus $\tan \alpha = h/r$.

Pengujian kandungan lembab. Sejumlah 5,0 gram granul dimasukkan ke dalam alat pengukur kadar air *Hallogen Moisture Analyzer Mettler Roledo HB tipe 43*. Alat dijalankan kemudian dibaca kandungan lembab dalam granul dengan alat *Moisture Meter*.

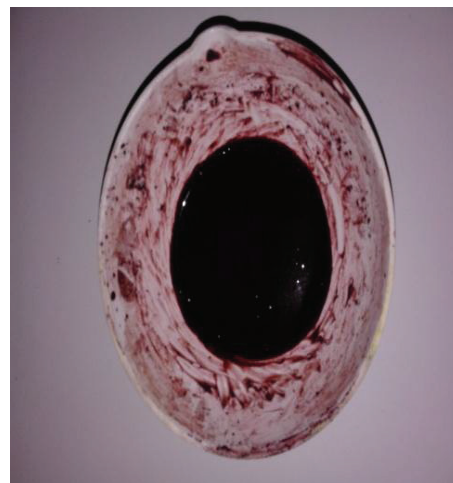
Pengujian waktu larut. Diambil satu sachet granul *effervescent* (15 gram) dilarutkan dalam 200 ml air pada suhu kamar tanpa pengadukan. Dicatat waktu larut granul.

Pengujian tanggapan rasa. Diambil satu sachet granul *effervescent* (15 gram) dilarutkan dalam 200 ml air pada suhu kamar tanpa pengadukan. Dicatat rasa yang dihasilkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi Etanol Kulit Bawang Merah

Maserat diperoleh dari penyarian serbuk kulit bawang merah sebanyak 250 gram dalam 2 liter pelarut etanol 96%. Diperoleh ekstrak kental sebanyak 13,9126 gram dengan rendemen ekstrak kental 12,65%.



Gambar 1. Ekstrak kental

Hasil Bebas Etanol dan Skrining Fitokimia Serbuk dan Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Ekstrak kental kulit bawang merah dilakukan uji bebas etanol terlebih dahulu untuk memastikan tidak adanya etanol yang terkandung dalam sampel, kemudian dilakukan skrining fitokimia untuk mengetahui senyawa apa saja yang terkandung. Hasil uji bebas etanol disajikan pada tabel 1 dan skrining fitokimia serbuk dan ekstrak kulit bawang merah disajikan pada tabel 2.

Tabel 1. Hasil Uji Bebas Etanol

No	Pereaksi	Hasil Positif Literatur	Hasil Uji	Ket
1.	Ekstrak etanol + asam sulfanilat + HCl (p) + NaNO ₂ + NaOH	Larutan berwarna merah frambos (Schoorl, 1988 : 48)	Larutan berwarna coklat	-
2.	Ekstrak etanol + asam asetat + H ₂ SO ₄ (p)	Bau pisang (Schoorl, 1988 : 48)	Tidak berbau pisang	-

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

Golongan Senyawa	Hasil Positif Literatur	Hasil Uji	Kesimpulan
Flavonoid	Lapisan amil alkohol yang berwarna merah, kuning, jingga (Majumdar, 2005)	Lapisan amil alkohol berwarna merah	+
Tanin	Warna biru tua atau hijau kehitaman (Jones dan Kinghorn, 2006)	Hijau kehitaman	+
Saponin	Terbentuk buih mantap selama 10 menit (Depkes RI, 1995: 336).	Buih stabil	+
Terpenoid	Adanya terpenoid ditandai dengan terbentuknya warna merah atau ungu (Rahayu, 2015).	Warna merah	+
Alkaloid	Mayer : Endapan putih	Mayer : Kuning jingga	-
	Wagner : warna kuning merah lembayung	Wagner : Cokelat	-
	Dragendorff : endapan merah bata (Rahayu, 2015)	Dragendorff : kuning jingga	-

Hasil menunjukkan bahwa serbukdan ekstrak etanol kulit bawang merah positif mengandung senyawa fitokimia flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid.

Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol kulit bawang merah terhadap pertumbuhan *Streptococcus pyogenes* disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Diameter Zona Bening Hasil Uji Aktivitas Antibakteri

Replikasi	Zona Hambat (cm)				
	5%	10%	15%	Kontrol (+)	Kontrol (-)
II	0,686	0,826	1,133	1,428	0,000
III	0,688	0,833	1,136	1,421	0,000
IV	0,678	0,831	1,140	1,430	0,000
V	0,693	0,838	1,130	1,416	0,000
VI	0,669	0,822	1,146	1,418	0,000
Rata-rata	0,683	0,830	1,137	1,423	0,000

Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol kulit bawang merah

menunjukkan bahwa pada konsentrasi 15% memiliki diameter zona bening yang

terbesar dibandingkan yang lainnya. Hal tersebut terjadi karena semakin tinggi konsentrasi maka semakin banyak senyawa antibakteri yang terkandung di dalamnya. Konsentrasi efektif yang digunakan dalam pembuatan sediaan granul *effervescent* adalah 5%, konsentrasi efektif adalah konsentrasi terkecil namun tetap menunjukkan adanya zona bening.



Gambar 2. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Bawang Merah Terhadap *Streptococcus pyogenes*

Mekanisme penghambatan pertumbuhan bakteri dari ekstrak etanol kulit bawang merah karena kandungan senyawa fitokimia seperti senyawa flavonoid, tanin, saponin dan terpenoid. Senyawa flavonoid memiliki mekanisme kerja membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut sehingga dapat merusak membrane sel bakteri dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler^[7]. Senyawa tanin memiliki mekanisme kerja menghambat enzim *reverse* transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk^[8]. Senyawa saponin memiliki mekanisme kerja menurunkan tegangan permukaan sehingga mengakibatkan naiknya permeabilitas atau kebocoran sel dan mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar^[9]. Sedangkan senyawa terpenoid juga diketahui aktif melawan bakteri, tetapi mekanisme antibakterial triterpenoid masih belum benar-benar diketahui. Aktivitas antibakteri terpenoid

diduga melibatkan pemecahan membran oleh komponen-komponen lipofilik^[10].

Hasil Analisis Data Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Analisis data menggunakan program SPSS16. Uji statistika bahwa data berdistribusi normal disajikan pada tabel 3 dan homogen disajikan pada tabel 4. Selanjutnya dilakukan uji pasca *ANOVA*, disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Uji Normalitas

Tests of Normality						
Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Daya_Hambat Ekstrak 5%	.233	5	.200 [*]	.951	5	.741
Ekstrak 10%	.164	5	.200 [*]	.986	5	.965
Ekstrak 15%	.164	5	.200 [*]	.974	5	.898
Kontrol +	.210	5	.200 [*]	.908	5	.457

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tabel 4. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variance					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Daya_Hambat	Based on Mean	.732	3	16	.548
	Based on Median	.276	3	16	.842
	Based on Median and with adjusted df	.276	3	11.359	.841
	Based on trimmed mean	.697	3	16	.567

Tabel 5. Uji Pasca *ANOVA*

ANOVA					
Daya_Hambat					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.628	3	.543	1.064E4	.000
Within Groups	.001	16	.000		
Total	1.629	19			

Hasil menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan antar kelompok baik pada ekstrak etanol kulit bawang merah konsentrasi 5%, 10%, 15% dan kontrol

positif siprofloksasin. Perbedaan signifikan ditunjukkan dengan nilai signifikan $< 0,05$.

Uji Karakteristik Fisik Sediaan Granul *Effervescent* Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Hasil uji karakteristik fisik sediaan granul *effervescent* ekstrak etanol kulit bawang merah sebagai berikut.

- Uji Waktu Alir
Hasil : 100 gram/8.38 detik
Kesimpulan : baik karena < 10 detik^[11].

- Sudut Diam
Hasil : $\tan \alpha = h/r = 2,6 \text{ cm}/5 \text{ cm}$
 $A = 27,47^\circ$

Kesimpulan : baik, karena masuk

rentang $25^\circ - 30^\circ$ ^[12].

- Pengetapan
Hasil : $V_0 = 100 \text{ ml}$; $V_1 = 95 \text{ ml}$;
 $V_2 = 94 \text{ ml}$; $V_3 = 94$
 $\text{ml\%Pengetapan} = \frac{V_0 - V_k}{V_0} \times 100\%$
 $= \frac{100 \text{ ml} - 94 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100\% = 6\%$

Kesimpulan : granul *effervescent* memiliki sifat *free flowing*, karena masuk rentang % indeks pengetapan 5%-15%^[13].

- Kandungan Lembab (*Moisture Content*)
Hasil : 2,03 %
Kesimpulan : baik, karena masuk kurang dari 10%^[14].
- Waktu Larut
Hasil : 00:05.83
Kesimpulan : baik, karena kurang dari 120 detik^[15].

- Tanggapan Rasa
Hasil : Manis sedikit asin

Hasil uji organoleptis menunjukkan granul *effervescent* memiliki waktu alir, sudut diam, kandungan lembab dan waktu larut yang baik. Granul *effervescent* memiliki karakteristik fisik *free flowing* dan menimbulkan rasa manis sedikit asin ketika dikonsumsi.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol kulit bawang merah dapat berkhasiat sebagai antibakteri terhadap spesies *Streptococcus pyogenes* pada pengujian secara mikrobiologi. Granul *effervescent* dari ekstrak etanol kulit bawang merah konsentrasi 5% memenuhi syarat uji karakteristik fisik.

SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut mengenai jenis senyawa yang berperan dalam aktivitas antibakteri dari ekstrak kulit bawang merah. Pembuatan sediaan lain dengan menggunakan ekstrak kulit bawang merah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan atas dana bantuan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick & Adelberg's. 2010. *Medical Microbiolog*. Atlanta: Mc Graw Hill.
2. Cunningham, M. W. 2000. *Pathogenesis of Group A Streptococcal Infection*. Washington, D.C : Clin Micobiol.
3. Dipiro, J. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke. B. G. Wells. L. M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach Seventh*

4. *Edition*. United States of America : The McGrawHill Companies, Inc.
5. Rusmarjono, Efiaty, A.S. 2007. *Faringitis, Tonsilitis, dan Hipertrofi Adenoid*. Dalam : Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorokan, Kepala dan leher. Edisi 6. Jakarta : FK UI.
6. Misna dan Diana, K. 2016. *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Bawang Merah (Allium Cepa L.) Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus*. Galenika Journal of Pharmacy Vol. 3 (1) : 84-90.
7. Machavarapu, M and Vangalapati, M. 2015. *Antibacterial Activity of Fermented Methanolic Extracts of Skin of Allium Cepa*. India : World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.
8. Cowan, M.M. 1999. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 12: 564 – 582.
9. Nuria, M.C., A. Faizatun., dan Sumantri. 2009. Uji Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha cuircas* L) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, dan *Salmonella typhi* ATCC 1408. *Jurnal Ilmu – ilmu Pertanian*. 5: 26 – 37.
10. Bobbarala, V. 2012. *Antimicrobial Agents*. Intech, Croatia.
11. Siregar, Charles J. P. 2008. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
12. Sulaiman, Teuku Nanda Saifullah. (2007). *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta : MUCOMM.
13. Purwandari, L.E. 2007. Optimasi Campuran Asam Sitrat-Asam Tartrat dan Natrium Bikarbonat sebagai Eksipien dalam pembuatan Granul Effervescent Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) secara Granulasi Basah dengan Metode Desain Faktorial. *Skripsi*. Yogyakarta : Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma.
14. Lieberman, H.A., L. Lachman dan J.B. Schwart, 1992. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Volume 1. New York : Marcel Dekker Inc.
15. Mohrle, R. 1980. *Effervescent tablets*. In Lieberman HA and Lachman (eds). *Pharmaceutical dosage forms : Tablets*. Volume I. New York : Marcel Dekker inc.