

FORMULASI TABLET KUNYAH EKSTRAK DAUN STEVIA (*Stevia rebaudiana* Bert.) DAN DAUN SAMBILOTO (*Andrographis folium*) DENGAN VARIASI MANITOL-SORBITOL SEBAGAI PENGISI

Zyuliana Agustiyani ¹⁾, Ratnaningsih Dewi Astuti ²⁾

¹⁾ Mahasiswa Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

²⁾ Dosen Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

Jurusan Farmasi Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Palembang

E-mail : zyulianaagustiyani3@gmail.com

ABSTRAK

Tablet kunyah diharapkan dapat memberi residu rasa enak dan mudah ditelan sehingga diperlukan pengisi yang manis. Pengisi yang digunakan yaitu manitol dan sorbitol. Kedua pengisi tersebut dapat menutupi rasa pahit dari zat aktif. Zat aktif yang digunakan yaitu daun stevia dan daun sambiloto yang mempunyai kandungan steviosida dan andrografolid yang berkhasiat untuk menurunkan kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk membuat tablet kunyah dengan variasi manitol-sorbitol sebagai pengisi. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental. Daun stevia dan daun sambiloto dimaserasi menggunakan etanol 70%. Ekstrak yang telah didapatkan diformulasikan menjadi tablet kunyah dengan variasi manitol-sorbitol (90%:10%), (80%:20%), dan (70%:30%). Metode yang digunakan yaitu granulasi basah. Granul yang diperoleh diuji sifat fisiknya yaitu kecepatan alir, sudut diam dan kompresibilitas. Kemudian diuji sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan kualitas rasa. Berdasarkan hasil uji sifat fisik granul dari ketiga formula memenuhi persyaratan. Sedangkan uji sifat fisik tablet memenuhi persyaratan yang ditinjau dari keseragaman bobot, kerapuhan, dan waktu hancur. Namun, pada keseragaman ukuran ketiga formulasi tidak memenuhi syarat. Pada uji kekerasan dan kualitas hanya formula 1 yang tidak memenuhi syarat karena kekerasannya 3,65 kg dan memiliki rasa yang tidak enak. Ekstrak daun stevia dan daun sambiloto dapat diformulasikan menjadi tablet kunyah yang memenuhi syarat dan stabil secara fisik kecuali keseragaman ukuran yaitu pada formula 2 dan formula 3 dengan konsentrasi manitol:sorbitol (80%:20%) dan (70%:30%).

I. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit degeneratif yang mulai menjadi sorotan utama dalam permasalahan kesehatan di Indonesia. Penyakit ini ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan pada tahun 2013 terjadi peningkatan prevalensi pada penderita diabetes mellitus di Indonesia yaitu dari 1,1% pada tahun 2007 menjadi 2,1% pada tahun 2013.

Peningkatan prevalensi penderita diabetes mellitus tersebut menjadi masalah yang serius di Indonesia, sehingga perlu dilakukan pencegahan dan pengobatan. Salah satu upaya yang telah dilakukan oleh masyarakat untuk mencegah penyakit diabetes mellitus adalah melaksanakan diet sehat dengan kalori seimbang sebagai

tindakan pencegahan. Pemerintah dengan program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) menyediakan pengobatan untuk diabetes mellitus seperti *antidiabetic oral* dan insulin. Namun, masyarakat saat ini tidak terlalu menyukai pengobatan yang mengandung bahan kimia obat dan lebih memilih pengobatan herbal dengan menggunakan tanaman obat tradisional.

Tanaman yang dapat dijadikan obat tradisional untuk penyakit diabetes adalah daun stevia dan daun sambiloto. Daun stevia telah digunakan untuk menurunkan kadar gula darah dengan cara menyeduhanya menggunakan air panas, setelah itu airnya langsung dapat diminum. Senyawa yang paling banyak terkandung dalam daun stevia adalah steviosida yang berkhasiat untuk menurunkan kadar gula darah. Hal ini telah dibuktikan oleh Fatimah (2012) bahwa ekstrak daun stevia pada dosis 100 mg/kgBB mampu menurunkan kadar gula darah tikus. Sedangkan daun sambiloto memiliki

kandungan utama andrograflid yang dapat menurunkan kadar gula darah dengan dosis 3,2 g/kgBB mencit (Paramitha dan Rahamanisa, 2016). Secara empiris, daun sambiloto dimanfaatkan masyarakat dengan cara direbus, setelah itu disaring dan diminum tiga kali sehari sebanyak ¾ gelas.

Kombinasi ekstrak etanol daun sambiloto dan daun stevia lebih efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus dibandingkan pemberian secara tunggal (Pradini, Pambudi, dan Dinah, 2017). Dimana kombinasi kedua ekstrak ini dapat menurunkan kadar gula darah sebesar 23% yang mendekati kontrol positifnya, yaitu glibenklamid. Mengingat belum tersedianya kombinasi kedua ekstrak tersebut, maka peneliti tertarik untuk membuat sediaan dalam bentuk tablet kunyah dengan bahan pengisi yang manis sehingga dapat menutupi rasa pahit dari ekstrak tersebut.

Bahan pengisi yang cocok untuk sediaan tablet kunyah yang akan dikonsumsi oleh pasien diabetes mellitus adalah manitol dan sorbitol. Manitol memberikan rasa enak, manis yang ringan dan rasa lembut sehingga disukai banyak pasien (Ansel, 1989). Sedangkan sorbitol memiliki kompresibilitas yang baik, cukup stabil, dan rendah kalori sehingga aman bagi penderita diabetes (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006). Kombinasi kedua pengisi ini telah dibuktikan oleh Uwamaretatyalovi (2010) dapat menghasilkan tablet kunyah yang baik dan memenuhi standar persyaratan tablet.

Berpedoman dari penelitian Uwamaretatyalovi (2010) dan mengingat khasiat kombinasi ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) dan daun sambiloto (*Andrographis folium*) yang dapat dijadikan obat diabetes, maka peneliti tertarik untuk memformulasikan kedua ekstrak tersebut dalam bentuk tablet kunyah dengan memvariasikan manitol-sorbitol sebagai bahan pengisi dan menguji kestabilan fisiknya.

II. METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang dilakukan dengan beberapa formula tablet yang mengandung kombinasi ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) dan daun sambiloto (*Andrographis folium*) dengan variasi pengisi manitol dan sorbitol menggunakan granulasi basah.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Farmakognosi, Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Fisika di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang pada bulan Februari-Juli 2018.

C. Objek Penelitian

Objek penelitian ini adalah ekstrak daun stevia dan daun sambiloto yang diperoleh dari proses ekstraksi. Daun stevia diperoleh dari Kabupaten Sukoharjo-Bendosari, Jawa Tengah dengan karakteristik berdaun rimbun, berumur 40-60 hari, tinggi tanaman mencapai 40-60 cm, dan menjelang stadium berbunga (Rukmana, 2003). Sedangkan daun sambiloto diperoleh dari halaman rumah ibu "X" di daerah Belitang Kabupaten OKU Timur dengan karakteristik berwarna hijau tua, panjang daun 2-8 cm dan lebar 1-3 cm (Prapanza dan Marianto, 2003).

D. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu botol maserasi, kertas saring, corong gelas, *rotary evaporator*, timbangan biasa, timbangan *Analytical Balance*, kertas perkamen, mortir, stamper, ayakan, sudip, lemari pengering, jangka sorong *Tricle brand*, *Friability Apparatus*, *hardness tester*, *disintegration tester*, dan kuisioner.

Bahan yang digunakan yaitu daun stevia, daun sambiloto, aerosil, manitol, sorbitol, povidon, mg stearat, dan aspartam.

E. Cara Pengumpulan Data

1. Persiapan Simplisia

Daun stevia dan daun sambiloto disortasi kering terlebih dahulu untuk memastikan tidak ada benda asing yang masih tertinggal selama proses pengeringan. Selanjutnya simplisia dirajang untuk memperkecil ukuran partikelnya.

2. Ekstraksi Daun Stevia dan Daun Sambiloto

Daun stevia sebanyak 1.500 gram dan daun sambiloto sebanyak 150 gram dimaserasi dengan etanol 70%. Tutup dan biarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya dan dikocok tiga kali sehari. Pengocokan dilakukan selama 15 menit. Setelah 5 hari cairan disaring lalu ekstrak cair yang didapatkan kemudian dipekatkan dengan cara destilasi vakum.

3. Formulasi Tablet Kunyah Ekstrak Daun Stevia dan Daun Sambiloto

Formula tablet pada penelitian ini mengacu pada formulasi tablet kunyah ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) dengan variasi pengisi manitol-sorbitol (Uwamaretatyalovi, 2010) dan formulasi tablet kunyah serbuk jahe merah (Yetti dkk, 2015). Dalam penelitian tersebut diketahui bahwa perubahan komposisi manitol dan sorbitol berpengaruh terhadap sifat fisik granul dan tablet kunyah yang dihasilkan. Formula tersebut lalu diaplikasikan untuk pembuatan tablet kunyah ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) dan

daun sambiloto (*Andrographis folium*) yang berkhasiat untuk menurunkan kadar gula darah dengan variasi pengisi manitol dan sorbitol pada formula satu (90%:10%), formula dua (80%:20%) dan formula tiga (70%:30%). Tablet yang dibuat dengan 600 mg sebanyak 200 tablet setiap formulanya.

4. Pembuatan Granul dan Tablet Kunyah

Timbang semua bahan, masukkan ekstrak kering daun stevia dan daun sambiloto kedalam lumpang gerus homogeny. Lalu tambahkan manitol, sorbitol, aspartame dan povidon. Basahi dengan aquadest hingga massa dapat dikepal, ayakk dengan ayakan 12 mesh. Keringkan dalam lemari pengering selama 24 jam, lalu ayak kembali. Lakukan uji sifat fisik granul. Setelah granul dievaluasi kemudian tambahkan mg stearat gerus homogen.

5. Evaluasi Granul

a. Kecepatan Alir

Ditimbang 100 gram granul, kemudian dimasukkan dalam corong yang bagian bawahnya ditutup. Penutup corong dibuka dan granul dibiarkan keluar sampai habis. Hitung kecepatan alir granul.

b. Sudut Diam

Tumpukan granul yang telah dialirkan saat pemeriksaan kecepatan alir tadi dihitung tinggi dan diameternya. Hitung tinggi dan diameternya.

Tabel 1. Formula Tablet Kunyah Ekstrak daun stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) dan daun sambiloto (*Andrographis folium*).

Bahan	FI	FII	FIII	Keterangan
Ekstrak + aerosil (2:1)	340 mg	340 mg	340 mg	Zat aktif
Manitol	190 mg	170 mg	150 mg	Pengisi
Sorbitol	25 mg	45 mg	65 mg	Pengisi
Povidon	30 mg	30 mg	30 mg	Pengikat
Mg Stearat	15 mg	15 mg	15 mg	Pelincir
Aspartam	6 mg	6 mg	6 mg	Pemanis

(Berdasarkan penelitian Uwamaretatyalovi (2010) dan Yetti dkk (2015))

Keterangan :

Formula I : tablet kunyah dengan variasi manitol(90%) dan sorbitol (10%)

Formula II : tablet kunyah dengan variasi manitol(80%) dan sorbitol (20%)

Formula III : tablet kunyah dengan variasi manitol(70%) dan sorbitol (30%)

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Ekstraksi

Ekstrak kental yang diperoleh dari hasil ekstraksi daun stevia sebanyak 283,66 gram dan daun sambiloto sebanyak 28,22 gram. Rendemen yang diperoleh dari ekstrak daun stevia yaitu 9,44% dan daun sambiloto 9,40%.

c. Kompresibilitas

Ditimbang gelas ukur 25 ml kosong, kemudian diisi granul sampai volume 25 ml lalu timbang. Hentakkan sebanyak 500 kali ketukan. Baca volume granul didalam gelas ukur.

6. Evaluasi Tablet

a. Keseragaman Bobot

Timbang 20 tablet hitung bobot rata-rata, lalu timbang tablet satu per satu. Catat masing-masing bobt, hitung penyimpangan bobot setiap tablet.

b. Keseragaman ukuran

Ambil 20 tablet, diukur ketebalan dan diameter satu per satu tablet dengan menggunakan jangka sorong.

c. Kekerasan

Siapkan 10 tablet lalu tegak lurus pada alat putar ujung alat hingga tablet pecah.

d. Kerapuhan

20 tablet dibebasdebuhan kemudian timbang, masukkan pada alat friabilator atur dengan kecepatan 25 rpm dengan waktu selama 4 menit. Keluarkan lalu timbang kembali.

e. Waktu Hancur

Masukkan 6 tablet dalam alat *disintegration tester*. Atur suhu sebesar 37°C, amati tablet yang telah hancur dalam air dan catat waktunya.

B. Hasil Evaluasi Sediaan Tablet Kunyah

1. Uji Sifat Fisik Granul

a. Kecepatan Alir

Pemeriksaan kecepatan alir granul bertujuan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir pada sat akan dicetak. Granul yang baik akan mempunyai sifat alir yang baik maka pengisian pada ruang cetak menjadi konstan (Parrot, 1970). Hasil

pengamatan kecepatan alir granul menunjukkan bahwa kecepatan alir granul pada formula I, II, dan III secara berturut-turut adalah 7,76 g/s, 7,08 g/s, dan 5,95 g/s. Dari hasil kecepatan alir granul ini menunjukkan sifat granul yang baik karena berada dalam standar ketetapan Aulton (2002) yaitu dalam kolom 4-10 g/s. Kecepatan alir yang paling baik terdapat pada formula I karena kecepatan alir granulnya tinggi sehingga membuat granul mudah mengalir. Aliran granul juga dipengaruhi oleh sorbitol yang digunakan dalam formula ini, dimana sorbitol bersifat higroskopis. sehingga kelembaban menjadi meningkat.

b. Sudut Diam

Uji Sifat Fisik Granul	Formula		
	I	II	III
Tinggi (cm)	2,86	2,96	3,13
Jari-jari (cm)	9,45	8,98	8,05
Tan α	0,3026	0,3296	0,3888
Sudut diam ($^{\circ}$)	16,8358	18,2422	21,2460
Keterangan	MS (Sangat Baik)	MS (Sangat Baik)	MS (Baik)

Sudut diam merupakan salah satu parameter baik tidaknya sifat alir suatu granul. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan sudut diam yaitu formula I (16,8458°), formula II (18,2422°) dan formula III (21,2460°). Menurut Aulton (2002), sudut diam $<20^{\circ}$ menunjukkan granul yang sangat baik. Pada hasil sudut diam ini terjadi peningkatan yang dikarenakan meningkatnya konsentrasi sorbitol. Hal ini dikarenakan sifat sorbitol yang higroskopis menyebabkan massa granul menjadi lembab sehingga memperlama waktu alir dan sudut diam semakin tinggi.

c. Kompresibilitas

Uji Sifat Fisik Granul	Formula		
	I	II	III
BJ Nyata	0,6957	0,6843	0,6834
BJ Mampat	0,7247	0,7249	0,8136
Kompresibilitas (%)	4,0	5,6	16,0
Keterangan	MS (Istimewa)	MS (Istimewa)	MS (Baik)

Uji kompresibilitas digunakan untuk mengetahui baik tidaknya sifat alir suatu granul. Semakin kecil indeks kompresibilitas, maka semakin baik sifat alirnya. Dari hasil pengamatan sudut diam diperoleh nilai kompresibilitas yaitu pada formula I (4,0%), formula II (5,6 %), dan formula III (16,0 %). Menurut Aulton (2002), nilai kompresibilitas antara 5-15 % dinyatakan istimewa, sedangkan $<16\%$ bersifat baik. Hal ini berarti formula I mempunyai sifat granul yang paling baik. Kenaikan konsentrasi sorbitol menyebabkan granul menjadi lembab sehingga

pemampatan granul lebih sedikit dan penurunan granul semakin rendah.

2. Uji Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot tablet dilihat dari banyaknya penyimpangan yang diperoleh dari rata-rata seluruh tablet dari sejumlah tablet yang ditimbang satu per satu. Dari hasil pengamatan yang diperoleh, menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan keseragaman tablet yaitu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A dan tidak boleh 1 tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga dalam kolom B (Depkes RI, 1979).

b. Keseragaman Ukuran

Dari hasil pengamatan yang diperoleh, keseragaman ukuran tablet pada masing-masing formula yaitu formula I (3,40), formula II (3,43), dan formula III (3,43). Hal ini menunjukkan semua formula tidak memenuhi syarat yang ditentukan oleh Farmakope Indonesia Edisi III dimana keseragaman ukuran yang baik jika diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet. Pada penelitian ini, diameter tablet yang dihasilkan terlalu besar sehingga ukuran tablet yang dihasilkan kurang tebal. Adanya ukuran tablet yang tidak memenuhi persyaratan ini dikarenakan alat pencetak tablet dalam perbaikan sehingga dalam pengempaan tablet menggunakan alat manual.

c. Kekerasan

Uji kekerasan tablet dilakukan untuk mengetahui kekuatan tablet yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan dan terjadinya keretakan tablet selama pengemasan, pengangkutan dan pendistribusian (Ansel, 1989). Data yang diperoleh dari hasil pengamatan uji kekerasan yaitu pada formula I (3,65), formula II (4,00) dan formula III (4,20). Hasil ini membuktikan bahwa formula I tidak memenuhi persyaratan karena kurang dari 4 kg. Sedangkan formula II dan formula III mempunyai kekerasan yang baik. Hal ini menunjukkan bahwa sifat manitol yang tidak membuat tablet sekelas tablet yang mengandung banyak sorbitol sehingga pada formula tablet I mempunyai kekerasan yang kurang sedangkan pada formula III mempunyai kekerasan yang baik.

d. Kerapuhan

Uji kerapuhan digunakan untuk mengetahui kemampuan tablet mencegah sumbing dan goresan pada penanganan selama

pengemasan dan pengiriman. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan kerapuhan yaitu formula I (0,6705). Formula II (0,5818) dan formula III (0,2483). Ketiga formula tersebut memenuhi syarat karena nilai kerapuhan kurang dari 4% (Siregar, 2010). Kerapuhan tablet paling rendah dimiliki oleh formula dengan konsentrasi sorbitol paling tinggi dan kerapuhan paling tinggi dimiliki oleh formula dengan konsentrasi sorbitol paling rendah. Hal ini disebabkan sorbitol yang bersifat hidroskopis dan memperkuat ikatan antar partikelnya sehingga dapat menahan pengikisan dan juga fines yang dihasilkan sedikit.

e. Waktu Hancur

Uji waktu hancur digunakan untuk mengetahui komponen obat dapat larut dan hancur melepaskan obatnya kedalam cairan tubuh. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan yaitu pada formula I memiliki waktu hancur selama 5,59 menit, formula II selama 11,30 menit, dan formula III selama 14,45 menit. Tablet yang baik mempunyai waktu hancur kurang dari 15 menit (Depkes RI, 1979). Waktu hancur tercepat terdapat pada formula I sedangkan waktu hancur yang lama pada formula III. Hal ini disebabkan sifat manitol yang mudah larut dalam air, sehingga banyaknya konsentrasi manitol akan menyebabkan waktu hancur tablet semakin cepat. Selain itu, tekanan pada saat pengempaan tablet akan mempengaruhi waktu hancur tablet, dimana tablet yang keras akan memperlama waktu hancur.

f. Kualitas Rasa

Uji tanggapan kualitas rasa dilakukan pada 30 orang responden yang telah mengunyah tablet untuk menilai rasa tablet yang telah dibuat lalu mengisi kuisioner tanggapan rasa. Uji kualitas rasa dibagi menjadi dua, yaitu enak dan tidak enak. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan, formula I menunjukkan rasa yang tidak enak, sedangkan formula II dan formula III memiliki rasa yang enak. Hal ini menunjukkan bahwa variasi konsentrasi sorbitol paling paling kecil memiliki rasa mulut kurang baik, sedangkan variasi konsentrasi manitol paling banyak memiliki rasa mulut yang baik.

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji sifat fisik granul dan tablet kunyah ekstrak daun stevia dan daun sambiloto dapat diformulasikan menjadi tablet kunyah yang memenuhi syarat dan stabil secara fisik kecuali keseragaman ukuran yaitu pada formula 2 dan formula 3.

V. DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2006. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. ITB. Bandung. Hal 191-195
- Agoes, 2013. *Pengembangan Sediaan Farmasi (SFI-1) Edisi revisi dan perluasan*. Penerbit ITB, Bandung. Hal 206-207
- Anief, M., 2010. *Ilmu Meracik Obat. Teori dan Praktik*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta. Hal 211-216
- Ansel, H.C., 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi IV. Diterjemahkan oleh* : Ibrahim, F. Universitas Indonesia Press, Jakarta. Hal 249-283
- Aulton, M., 2002. *Pharmaceutical Practice of Dosage Form Design*. Curcill Livingstone, Edirberd, London. Hal 134-208
- Banker, G.S. dan N.R. Anderson. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi III. Dalam*: Lachman, L., H.A. Lieberman, and J.L. Kanig (editor). *Terjemahan oleh*: Siti Suyatmi. Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Bawane, 2012. *An Overview on Stevia: A Natural Calorie Free Sweetener*. International Journal of Advantages in Pharmacy, Biology and Chemistry. IJAPBC-vol. 1 (3): 2277-4688
- Departemen Kesehatan, 1979. *Farmakope Indonesia edisi III* Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. Hal 6-8
- Departemen Kesehatan, 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV* Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. Hal 4-6
- Dalimartha, Setiawan, 2008. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 1*. Wisma Hijau, Yogyakarta. Hal 121.
- Edi, B., D. Mardiani., 2015. *Panduan Budidaya Stevia sebagai Penghasil Gula Rendah Kalori*. Koperasi Nukita, Bandung. Hal 5-7
- Fatimah, S., 2012. *Perbedaan Efek Ekstrak Etanol Stevia (Stevia rebaudiana Bert.) Dibandingkan Madu Terhadap Perubahan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Model Diabetik*. Skripsi, Jurusan Farmasi UNS.
- Kementrian Kesehatan RI, 2013. *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional 2013*. Badan Penelitian dan

Zyuliana Agustiyani dan Ratnaningsih Dewi Astuti (2018), *Formulasi Tablet Kunyah Ekstrak Daun Stevia (Stevia rebaudiana Bert.) dan Daun Sambiloto (Andrographis folium) dengan Variasi Manitol-Sorbitol sebagai Pengisi*

- Pengembangan Kesehatan, Jakarta. Hal 87-89.
- Lachman, L., H.A. Lieberman dan J.L. Kanig, 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi Kedua*. Terjemahan oleh : Siti Suyatmi. Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Marjoni, R., 2016. *Dasar-dasar Fitokimia*. Trans Info Media, Jakarta Timur. Hal 15.
- Murtie, Afin, 2015. *Infused Ice Cubes*. PT Bhuana Ilmu Populer, Jakarta. Hal 75.
- Paramitha, Mulya D., Rahmanisa, S., 2016. *Ekstra etanol herba sambiloto (Andrographis paniculata) sebagai antidiabetik terhadap mencit wistar terinduksi aloksan*. Majority. 5(5) : 76-78.
- Parrott, E.L., 1970. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*. Thirth Ed. Mineapolis: Burgess Publishing Company.
- Pradini, S.A., P.R. Pambudi dan F.A. Dinah., 2017. *Uji Efek Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Stevia (Stevia rebaudiana Bert.) dan Daun Sambiloto (Andrographis folium) Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan*. *Indonesian Journal On Medical Science*. 4(2) : 177-181.
- Purba, P.O, R. Sari, A. Fahrurroji., 2014. Formulasi Sediaan Tablet Kunyah Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (Andrographis paniculata Ness.) dengan Variasi Pengisi Manitol-Sukrosa Menggunakan Metode Granulasi Basah. Skripsi, Jurusan Farmasi Universitas Tanjungpura Pontianak.
- Prapanza, I., L.A. Marianto, 2003. *Khasiat dan Manfaat Sambiloto : Raja Pahit Penakluk Aneka Penyakit*. Agromedia, Jakarta. Hal 6.
- Rahayu, F., 2012. *Formulasi Tablet Kunyah Ekstrak Etanol Kayu Secang (caesalpinia sappan L.) dengan Variasi Konsentrasi Bahan Pengikat Polivinilpirolidon Secara Granulasi Basah*. Karya Tulis Ilmiah, Jurusan Farmasi UNS, hal. 40.
- Rowe, R.C., P.J. Sheskey dan S.C. Owen, 2006, Sorbitol, In: Rowe, R. C., Shesky, P. J., and Owen, S. C. (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Fifth Edition, 743, Pharmaceutical Press, UK.
- Rowe, R.C., P.J. Sheskey dan M.E. Quinn., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Six Edition*. America Pharmaceutical Press. Washington DC.
- Rukmana, H. R., 2003. *Budi Daya Stevia, Bahan Pembuatan Pemanis Alami*. Kanisius, Yogyakarta.
- Rukmana, H. R. dan H.H. Yudirachman, 2016. *Budi Daya dan Pascapanen Tanaman Obat Unggulan*. Lily Publisher, Yogyakarta. Hal 371-394.
- Rukmini, Feni Aditya. 2010. *Formulasi Tablet Kunyah Ekstrak Biji Jinten Hitam (Nigella sativa) sebagai Anti Inflamasi dengan Kombinasi Bahan Pengisi Sorbitol-Laktosa*. Skripsi, Jurusan Farmasi UMS.
- Siregar, Charles. J. P., 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Subroto, 2006. *Ramuan Herbal untuk Diabetes Melitus*. Penebar Swadaya, Yogyakarta.
- Tim Bumi Medika, 2017. *Berdamai dengan Diabetes*. Bumi Medika, Jakarta. Hal 4-11.
- Uwamaretatyalovi, A., 2010. *Formulasi Tablet Kunyah Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L.) dengan Kombinasi Bahan Pengisi Manitol-Sorbitol*. Skripsi, Jurusan Farmasi UII.
- Voight, R., 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi Kelima*. Terjemahan oleh : Soendani Noerono Soewandhi. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wardhana, Y. W., 2007. *Formulasi Tablet Kunyah Serbuk Jahe Kuning (Zingiber officinale Rosc)*. Karya Tulis Ilmiah, Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran. Hal 12.
- Yeti, O.K., Handayani, Surban, 2015. *Formulasi Tablet Kunyah serbuk Jahe Merah (Zingiber officinale Rosc)*. Cerata Journal Of Pharmacy Science. Hal 18-26.
- Yodyinguard, V. dan S. Bunyawong, 1991. *Effect of Stevioside on Growth and reproduction*. Human Reproduction 6. Hal 158-165.
- Zhang, X. F. dan B.K. Tan, 2000. *Anti-diabetic property of ethanolic extract of Andrographis paniculata in streptozotocin-diabetic rats*. Acta Pharmacol Sin, 21, 1157-64.