

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI GEL HPMC 60-SH
PEMBAWA SUBMIKRO PARTIKEL ERITROMISIN
TERHADAP KULIT TIKUS TERINFEKSI *Staphylococcus
aureus***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

ANUGERAH GALANG RAMADHAN

08061381722083

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2021

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI GEL HPMC 60-SH
PEMBAWA SUBMIKRO PARTIKEL ERITROMISIN
TERHADAP KULIT TIKUS TERINFEKSI *Staphylococcus
aureus*

Nama Mahasiswa : Anugerah Galang Ramadhan

NIM : 08061381722083

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Desember 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 10 Desember 2020

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (..... )

NIP. 197103101998021002

2. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. (..... )

NIPUS. 198412292014082201

Pembahas:

1. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt. (..... )

NIP. 199308162019032025

2. Dr. Nirwan Syarif, S.Si., M.Si. (..... )

NIP. 197010011999031003

3. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. (..... )

NIP. 199204142019032031

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI GEL HPMC 60-SH
PEMBAWA SUBMIKRO PARTIKEL ERITROMISIN
TERHADAP KULIT TIKUS TERINFEKSI *Staphylococcus
aureus*

Nama Mahasiswa : Anugerah Galang Ramadhan

NIM : 08061381722083

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Januari 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 13 Januari 2021

Ketua :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (..... )
NIP. 197103101998021002

Anggota :

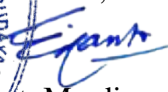
1. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. (..... )
NIPUS. 198412292014082201

2. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt. (..... )
NIP. 199308162019032025

3. Dr. Nirwan Syarif, S.Si., M.Si. (..... )
NIP. 197010011999031003

4. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. (..... )
NIP. 199204142019032031

5. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (..... )
NIP. 198803082019032015

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Anugerah Galang Ramadhan
NIM : 08061381722083
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Januari 2021

Penulis,



Anugerah Galang Ramadhan

NIM. 08061381722083

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:


Nama Mahasiswa : Anugerah Galang Ramadhan
NIM : 08061381722083
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Aktivitas Antibakteri Gel HPMC 60-SH Pembawa Submikro Partikel Eritromisin Terhadap Kulit Tikus Terinfeksi *Staphylococcus aureus*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Januari 2021

Penulis,



Anugerah Galang Ramadhan

NIM. 08061381722083

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

-Subhanallah, walhamdulillah, wala ilahailallah, Allahuakbar-

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua tercinta, adik dan keluarga besar, Pembimbing tersayang, sahabat, serta orang-orang terdekat yang selalu memberikan doa dan semangat.

Motto:

Jangan Takut Mengambil Jalan yang Berbeda

*Jadilah kuat dan saling menguatkan,
Jalani apa yang menjadi keinginanmu,
Serta jangan takut untuk menjadi berbeda*

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas nikmat iman, islam, rahmat dan karunia-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antibakteri Gel HPMC 60-SH Pembawa Submikro Partikel Eritromisin Terhadap Kulit Tikus Terinfeksi *Staphylococcus aureus*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai keamanan penggunaan gel submikro partikel eritromisin sebagai obat baru.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini dengan baik, serta baginda nabi Muhammad SAW sebagai *role model* yang memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua, Ibu Kaminem dan Bapak Sujiyanto, serta adek kandung Nazwa Khusnul Ramadhani yang penulis sayangi, terima kasih atas semua motivasi, perjuangan dan pengorbanan kalian selama ini. Terima kasih telah memberikan nasihat, doa, semangat, dukungan, cinta, kasih sayang, dan ridho yang tidak putus-putusnya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik. Karena semua kerja keras dan perjuangan selama masa studi semata hanya untuk kedua orang tua tersayang.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. Selaku pembimbing pertama dan Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri, yang telah memberikan dukungan dan nasihat selama perkuliahan serta memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
4. Ibu Annisa Amriani S. M.Farm., Apt. Selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga

penyusunan skripsi terselesaikan.


5. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt., dan Bapak Adik Ahmadi M.Si., Apt., yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
6. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Almh. Kak Putri, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah sangat banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
7. *Patner In Crime*, *patner* terkasih dalam menemani suka maupun duka serta selalu yang memberkan motivasi, yaitu Azzahra Maharani yang telah sabar menghadapi penulis yang bandel ini, perhatian, dan selalu mengerti keadaan penulis.
8. Sahabat TBC tercinta “Sultan Mufti, Annisa Nadia, Rahma Dea, Hanisah Amalia, Rizka Nabila, Alda Oktarina(kakda), dan Putri Alderesta”, atas kebaikan kalian yang super, dan yang selalu membawa tawa dikala kesulitan, kesedihan serta momen berharga yang telah dilalui takkan bisa penulis bayarkan.
9. Terima kasih untuk “Tamyiz SQUAD” kak Faris, Soel, Kak Oki, Kholik, Ardi, dan Elol atas dukungan doa, motivasi dan semangatnya. Semoga Youtube dan cover lagu kita bisa mendunia. Terima kasih banyak.
10. “Bocah Liar A”, Soel, Ardi dan Kholik yang penuh semangat dalam menuntut ilmu di Farmasi Unsri. Awalnya kita sepakat untuk lulus bersamaan, namun Allah berkendak lain kita punya pilihan dan jalan terbaiklah yang diberikan olehNya. Semangat kawan sejawat seperjuangan.
11. Teman-teman seperjuangan Farmasi Unsri 2017 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih untuk dukungan, kekompakan, canda tawa, waktu, kebersamaan, dan kesan selama 4 tahun perkuliahan.

12. Kakak-kakak Farmasi 2015 dan 2016 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik Farmasi 2018, 2019, dan 2020 yang juga mendoakan dan membantu penulis.
13. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, Februari 2021

Penulis,



Anugerah Galang Ramadhan

NIM. 08061181621095

**HPMC 60-SH GEL ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST OF
ERYTHROMICIN SUBMICRO PARTICLE CARRIER TOWARD
Staphylococcus aureus-infected Rats**

**Anugerah Galang Ramadhan
08061381722083**

ABSTRACT

A research regarding formulation and optimization of gel from erythromycin submicro particles using gelling agent HPMC 60-SH has been conducted. The concentration of HPMC 60-SH was used 2% for first formula, 4% for second formula, and 6% for third formula. Based of the observation result showed that HPMC 60-SH 2% has been produced a gel with highest quality than any other formula. The test result of viscosity, adhesibility, spreadability, washability, pH, and extrudability from formula using HPMC 60-SH 2% were by $1111 \pm 13,75$ cP; $69,23 \pm 1$ detik ; $5,27 \pm 0,11$ cm; $13,67 \pm 0,005$ mL; $5,35 \pm 0,005$; $2,42 \pm 0,09$ cm. Gel of HPMC 60-SH 2% showed good homogeneity and free of agglomerates. Its stability is good because the organoleptic, pH, and homogeneity remain stable during last cycle of heating cooling. The effectiveness of gel was observed through in-vivo testing with animal test infected to *Staphylococcus aureus*. Number of lesions on test animal skin smeared with gel from erythromycin submicro particles were lost on the 9th day, whereas in the other group of test animals smeared with optimum formula without active substances, HPMC plus 50 mg erythromycin, and without treatment still showed the presence of red lesions on the surface of test animal skin on the 9th day. Gel from erythromycin submicro particles with HPMC 60-SH 2% showed the greatest and fastest decrease of lesions when compared with other group of test animals.

Keyword(s): eritromisin, HPMC 60-SH, gel, *Staphylococcus aureus*.

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI GEL HPMC 60-SH PEMBAWA SUBMIKRO
PARTIKEL ERITROMISIN TERHADAP KULIT TIKUS TERINFEKSI
*Staphylococcus aureus***

**Anugerah Galang Ramadhan
08061381722083**

ABSTRAK

Penelitian mengenai preparasi dan karakterisasi gel HPMC 60-SH submikro eritromisin telah dilakukan. Konsentrasi HPMC 60-SH yang dipakai yakni sebesar 2% untuk formula satu, 4% untuk formula dua, dan 6% pada formula tiga. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa HPMC 60-SH 2% menghasilkan gel dengan kualitas sifat fisik yang paling baik dibandingkan dengan formula lainnya. Nilai uji viskositas, daya lekat, daya sebar, daya tercuci, pH, dan *extrudability* pada HPMC 60-SH 2% secara berturut-turut yakni $1111 \pm 13,75$ cP; $69,23 \pm 1$ detik ; $5,27 \pm 0,11$ cm; $13,67 \pm 0,005$ mL; $5,35 \pm 0,005$; $2,42 \pm 0,09$ cm. Pengujian secara visual terhadap homogenitas dan organoleptis dari gel HPMC 60-SH 2% menunjukkan bahwa tidak adanya pemisahan dan butiran kasar, serta warna bening yang tampak merata. Kestabilan fisik pada formula dua dari siklus pertama hingga siklus keenam dapat dikatakan stabil karena tidak adanya sineresis, penurunan pH, dan perubahan warna sediaan. Efektivitas dari formula optimum gel submikro partikel eritromisin diamati melalui penghitungan jumlah lesi pada hewan uji tikus yang diinfeksi dengan bakteri *Staphylococcus aureus* secara *in-vivo*. Jumlah lesi pada kelompok hewan uji yang diolesi gel submikro partikel eritromisin sudah hilang pada hari ke-9, sedangkan pada kelompok hewan uji lain yang diolesi dengan formula optimum tanpa zat aktif, HPMC ditambah 50 mg eritromisin, dan tanpa perlakuan tetap menunjukkan adanya lesi merah di permukaan kulit tikus pada hari ke-9. Gel submikro partikel eritromisin yang menggunakan HPMC 60-SH 2% menunjukkan penurunan jumlah lesi yang paling banyak dan cepat jika dibandingkan dengan sediaan lainnya.

Kata kunci: eritromisin, HPMC 60-SH, gel submikro partikel, *Staphylococcus aureus*.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Eritromisin.....	6
2.1.1 Farmakokinetika.....	7
2.1.2 Farmakodinamika.....	7
2.1.3 Mekanisme Kerja	8
2.2 Teknologi Partikel.....	8
2.3 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	11
2.4 Gel.....	13
2.5 Komponen Gel	14
2.6 Evaluasi Sediaan Gel.....	16
2.7 Kulit.....	19
2.7.1 Anatomi Kulit.....	19
2.7.1.1 Epidermis	19
2.7.1.2 Dermis	21
2.7.1.3 Hipodermis.....	22
2.8 Sistem Penghantaran Obat Secara Topikal	22
2.9 Bakteri Staphylococcus aureus	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	26
3.1 Waktu dan Tempat	26
3.2 Alat dan Bahan.....	26
3.2.1 Alat	26
3.2.2 Bahan.....	26
3.2.3 Hewan dan Bakteri Uji.....	26
3.3 Preparasi Bahan.....	26
3.4 Formula Sediaan Gel.....	27

3.5	Penentuan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (EE).....	27
3.6	Prosedur Kerja Pembuatan Sediaan Gel	28
3.7	Evaluasi dan Karakterisasi Sediaan Gel.....	29
3.7.1	Uji Organoleptis dan pH	29
3.7.2	Uji Daya Tercuci	29
3.7.3	Uji Daya Sebar	30
3.7.4	Uji Daya Lekat	30
3.7.5	Uji Homogenitas	30
3.7.6	Uji Viskositas	30
3.7.7	Uji Extrudability.....	31
3.7.8	Uji Stabilitas	31
3.8	Uji In-Vivo.....	31
3.8.1	Pembuatan Suspensi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	31
3.8.2	Penyiapan Hewan Uji.....	32
3.8.3	Induksi <i>Staphylococcus aureus</i> pada Kulit Tikus	32
3.8.4	Penentuan Efektivitas Gel	33
3.9	Analisis Data	33
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1	Prepasasi Bahan	35
4.2	Penentuan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> (EE).....	36
4.3	Hasil Evaluasi dan Karakterisasi Sediaan Gel	38
4.3.1	Uji Organoleptis	39
4.3.2	Uji Homogenitas	40
4.3.3	Uji Viskositas	41
4.3.4	Uji Daya Lekat	43
4.3.5	Uji Daya Sebar	45
4.3.6	Uji Daya Tercuci	46
4.3.7	Uji pH.....	48
4.3.8	Uji <i>Extrudability</i>	49
4.3.9	Uji Stabilitas	50
4.4	Penentuan Formula Optimum	52
4.5	Uji In-Vivo terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	53
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
5.1	Kesimpulan	61
5.2	Saran.....	62
	DAFTAR PUSTAKA	63
	LAMPIRAN.....	70
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	88

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Komponen utama gel	15
Tabel 2. Bahan formulasi gel	16
Tabel 3. Uji evaluasi sediaan gel.....	18
Tabel 4. Formula Sediaan Gel.....	27
Tabel 5. Kelompok perlakuan hewan uji	32
Tabel 6. Karakteristik Organoleptis gel	39
Tabel 7. Karakteristik Homogenitas gel.....	40
Tabel 8. Karakteristik viskositas gel	42
Tabel 9. Karakteristik daya lekat gel.....	44
Tabel 10. Karakteristik daya sebar gel.....	45
Tabel 11. Karakteristik daya tercuci gel	47
Tabel 12. Kesimpulan hubungan uji daya tercuci	48
Tabel 13. Karakteristik ph gel.....	48
Tabel 14. Karakteristik ekstrudabilitas gel	49
Tabel 15. Karakteristik stabilitas gel.....	51
Tabel 16. Hasil pengujian evaluasi gel	52
Tabel 17. Jumlah lesi pada kelompok hewan uji	54
Tabel 18. Diameter lesi pada kelompok hewan uji	54
Tabel 19. Uji <i>in-vivo</i> terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa eritromisin	7
Gambar 2. Prinsip kerja ultrasonikator	11
Gambar 3. Struktur HPMC	16
Gambar 4. Tiga lapisan utama pada kulit.....	19
Gambar 5. Lapisan epidermis kulit	20
Gambar 6. Jalur penetrasi submikro partikel melalui stratum korneum	23
Gambar 7. Koloni Staphylococcus aureus dalam darah.....	24
Gambar 8. Pengamatan organoleptis gel submikro partikel eritromisin.....	40
Gambar 9. Uji homogenitas gel submikro eritromisin.....	41
Gambar 10. Perbandingan kulit tikus normal dengan terinfeksi bakteri.....	54
Gambar 11. Penetrasi submikro ke dalam sel bakteri	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	70
Lampiran 2. Skema Pembuatan Gel dengan Gelling Agent HPMC 60-SH.....	71
Lampiran 3. Certificate of Analysis Eritromisin.....	72
Lampiran 4. Sertifikat Hewan Uji.....	73
Lampiran 5. Evaluasi Gel Submikro Partikel Eritromisin	74
Lampiran 6. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Eritromisin.....	76
Lampiran 7. Kurva Kalibrasi Eritromisin	77
Lampiran 8. Persen EE Submikro Partikel Eritromisin	78
Lampiran 9. Hasil analisis statistika menggunakan SPSS®20	79

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi nosokomial masih merupakan masalah kesehatan penting di seluruh dunia terutama di negara berkembang seperti di Indonesia. Hampir setiap patogen berpotensi menyebabkan infeksi dan jenis bakteri gram positif dan negatif bertanggung jawab pada infeksi nosokomial (Bereket *et al.*, 2012). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) merupakan bakteri penyebab sepsis yang paling banyak dijumpai dalam pembedahan. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang hidup komensal di kulit dan dapat bertahan lama di lingkungan kering. Selain itu, *Staphylococcus* juga dapat berperan sebagai flora transien yang dipindahkan ke kulit penderita melalui sumber pencemaran (Sjamsuhidayat dan Wim, 2005)

Antibakteri merupakan senyawa yang mampu menghambat pertumbuhan bahkan membunuh bakteri sehingga dapat digunakan untuk pemberantasan gangguan kesehatan yang disebabkan oleh bakteri (Suteja dkk., 2016). Eritromisin merupakan antibiotik yang aktif secara oral, yang ditemukan oleh McGuire pada tahun 1952 dalam produk metabolisme *Streptomyces erythraeus*. Eritromisin termasuk dalam golongan antibakteri yang menghambat terjadinya proses sintesis protein oleh mikroba. Basa eritromisin tidak stabil bila masuk ke dalam cairan lambung, sehingga digunakan dalam bentuk ester atau dibuat dalam bentuk salut film (Setiabudy dkk., 2007).

Eritromisin dalam bentuk submikro partikel memiliki potensi besar untuk menjadi obat pilihan yang paling efisien dalam mengatasi infeksi nosokomial namun dalam ruang lingkup industri farmasi eritromisin masih dalam tahap pengembangan bentuk semisolid tetapi yang digunakan bukan eritromisin

berbentuk partikel. Submikro partikel eritromisin tersebut harus dikemas dalam bentuk sediaan farmasi seperti gel agar menjadi sebuah produk yang *acceptable*. Pemilihan gel yang dikemas dengan kandungan submikro partikel eritromisin didasarkan pada pertimbangan yakni gel konvensional yang zat aktifnya tidak dikemas dengan menggunakan teknologi partikel memiliki daya penetrasi yang lebih rendah ke dalam lapisan kulit dibandingkan dengan gel yang menerapkan teknologi partikel pada zat aktifnya. Sediaan eritromisin dalam bentuk gel lebih menguntungkan karena mudah kering, memiliki daya lengkat yang tinggi, tidak menyumbat pori kulit, mudah dicuci dengan air, tidak lengket, dan berminyak, serta lebih stabil karena tidak mudah terganggu oleh perubahan suhu (Voight, 1994).

Meningkatkan potensi antibiotik dari eritromisin dapat dilakukan dengan memanfaatkan teknologi partikel seperti penelitian Wendy (2019) yang menyatakan bahwa partikel submikro eritromisin memiliki persen efisiensi enkapsulasi sebesar 90,77%. Persen efisiensi enkapsulasi tersebut menggambarkan bahwa submikro partikel eritromisin terenkapsulasi dengan baik yang ditandai dengan jumlah persen efisiensi enkapsulasi lebih besar dari 90%. Ukuran diameter partikel eritromisin yang sebelumnya berukuran lebih besar menjadi lebih kecil ketika menjadi submikro partikel yakni sebesar 518,6 nm sehingga akan memudahkan absorpsi dan mencapai titik sasaran pelepasan obat. Berne *and* Pecora (2000) menyatakan bahwa semakin kecil ukuran diameter partikel maka akan menghasilkan luas partikel yang semakin besar sehingga obat akan lebih mudah terlarut dalam tubuh dan terjadi peningkatan bioavailabilitas.

Komponen yang paling penting pada pembuatan gel adalah basis atau

gelling agent. Penggunaan karbomer sebagai *gelling agent* telah dilakukan penelitian oleh Guleri (2013) menyatakan bahwa penambahan HPMC 60-SH sebagai *gelling agent* pada sediaan gel aseklofenak untuk pemakaian secara topikal memberikan efek yang optimum pada konsentrasi 6%.

Gelling agent yang termasuk ke dalam kelompok derivat selulosa, yakni *hydroxypropylmethyl cellulose* (HPMC) dan *sodium carboxymethyl cellulose* (Na CMC). Penggunaan *sodium carboxymethyl cellulose* sebagai *gelling agent* memiliki kelemahan yakni dapat membentuk larutan koloida dalam air sehingga membuat gel menjadi tidak jernih dengan menghasilkan dispersi koloid dalam air yang ditandai dengan munculnya bintik-bintik dalam gel. *Hydroxypropylmethyl cellulose* memberikan banyak keuntungan sebagai *gelling agent* dibandingkan derivat selulosa yang lainnya yakni mampu menghasilkan penampakan gel yang sangat jernih, dan memiliki daya sebar yang sangat tinggi (Rowe *et al.*, 2006).

Pembuatan sediaan farmasi yang lebih efisien seperti gel submikro partikel eritromisin dapat menjadi upaya untuk menurunkan angka prevalensi infeksi kulit akibat operasi yang disebabkan oleh di Indonesia. Berdasarkan pertimbangan tersebut, peneliti termotivasi untuk melakukan inovasi terhadap submikro partikel eritromisin yang telah diteliti oleh Wendy (2019) menjadi sediaan gel dengan menggunakan perbedaan konsentrasi *gelling agent* HPMC 60-SH pada konsentrasi 2%, 4%, dan 6%. Pemilihan variasi konsentrai HPMC 60-SH mengikuti penelitian yang dilakukan oleh Guleri (2013).

Peneliti kali ini memfokuskan pada efektivitas gel HPMC 60-SH pembawa submikro partikel eritromisin dalam menyembuhkan infeksi bakteri pada permukaan kulit tikus yang telah diinduksi oleh *Staphylococcus aureus* secara *in-vivo* dengan

ciri-ciri keberhasilan berkurang atau hilangnya lesi merah pada permukaan kulit tikus. Sediaan gel submikro eritromisin akan dikarakterisasi agar mendapatkan formula yang optimum dan stabil.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini, yakni:

1. Apakah variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC 60-SH mempengaruhi kualitas sifat fisik gel submikro partikel eritromisin?
2. Berapa konsentrasi *gelling agent* yang terpilih dari variasi konsentrasi HPMC 60-SH agar mendapatkan kualitas sifat fisik gel yang baik sebagai formula optimum?
3. Bagaimana pengaruh formula optimum gel submikro partikel eritromisin pada uji *in-vivo* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Mengetahui variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC 60- SH mempengaruhi atau tidak suatu kualitas sifat fisik gel.
2. Mendapatkan konsentrasi *gelling agent* dari HPMC 60- SH yang mampu menghasilkan sifat fisik gel terbaik sebagai formula optimum.
3. Memahami pengaruh formula optimum gel submikro partikel eritromisin pada uji *in-vivo* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat seperti terciptanya suatu sediaan gel submikro partikel eritromisin yang lebih efisien dibandingkan sediaan lain yang sudah beredar di pasaran dalam membunuh bakteri penyebab infeksi kulit sehingga mampu menjadi salah satu upaya untuk menurunkan angka prevalensi infeksi nosokomial di Indonesia. Formulasi dan optimasi dari gel submikro partikel eritromisin dapat menghasilkan nilai stabilitas dan sifat fisik yang baik. Data-data yang dihasilkan dari pengujian ini bisa menjadi referensi untuk mengembangkan obat-obat anti bakteri dalam bidang kesehatan terutama dibidang kefarmasian baik untuk masa sekarang ataupun masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, I.K., Yulinah, E., Sigit, J.I., Fisheri, N. & Insanu, M. 2004, Efek ekstrak daun jambu biji daging buah putih dan jambu biji daging buah merah sebagai antidiare, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, **29(1)**: 19 – 27.
- Afianti, H.P. & Murrukmihadi, M. 2015, Pengaruh variasi kadar *gelling agent* HPMC terhadap sifat fisik dan aktivitas antibakteri sediaan gel ekstrak etanolik daun kemangi (*Ocimum basilicum* L. forma *citratum* Back.), *Majalah Farmaseutik*, **11(2)**: 307 – 315.
- Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N. & Aminabhavi, T.M. 2004, Recent advances in chitosan based micro and nanoparticles in drug delivery, *J Control Release*, **100**: 5 – 28.
- Ahmed, T.A. & Aljaeid, B.M. 2017, A potential in situ gel formulation loaded with novel fabricated PLGA nanoparticles for enhancing and sustaining the ophthalmic delivery of ketoconazole, *Journal of Biomedical Sciences*, **6(12)**: 1 – 11.
- Aprilyan, D.B., Lutfi, M. & Yulianingsih, R. 2015, Analisa pengaruh massa dan air terhadap proses pemblenderan pada uji kelayakan pembuatan saus buah paprika (*Capsicum annum*), *Jurnal Keteknikan Pertanian Tropis dan Biosistem*, **3(2)**: 172 – 178.
- Ardana, M., Aeyni, V. & Ibrahim, A. 2015, Formulasi dan optimasi basis gel HPMC (*Hydroxy Propyl Methyl Cellulose*) dengan berbagai variasi konsentrasi, *J Trop Pharm Chem*, **3(2)**: 101 – 108.
- Arikumalasari, J. 2013, Optimasi HPMC sebagai *gelling agent* dalam formula gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.), *Jurnal Farmasi Udayana*, **2(3)**: 1 – 11.
- Benson, H.A.E. 2005, Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques, curr., *Drug Delivery*, **2(1)**: 23 – 33.
- Bereket, W., Hemalatha, K., Getenet, B., Wondwossen, T., Solomon, A., Zeynudin, A., Kannan, S. 2012, Update on bacterial nosocomial infections, Department of Medical Laboratory Sciences & Pathology, College of Public Health & Medical Sciences, Jimma University, Jimma, Ethiopia
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, Dynamic light scattering; with application to chemistry, biology and physic, Dover Publications, New York, USA.
- Brooks, G.F., Butel, J.S. & Morse, S.A. 2007, *Mikrobiologi kedokteran*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Buzea, C., Blandino, I.I.P. & Robbie, K. 2007, Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: 170 – 172.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dirjen POM. 1995, *Farmakope herbal Indonesia*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Donnelly, R.F. & Singh, T.R. 2015, *Novel delivery system for transdermal and intradermal drug delivery*, John Wiley & Sons, London, United Kingdom.
- Elliot, A.C. & Woodward, W.A. 2007, *Statistical analysis quick reference guidebook with SPSS example*, 1st edition, Sage Publications, London, UK, diakses pada tanggal 23 Juni 2020, <https://books.google.co.id/books?id=SOsX0IbNxeIC&printsec=frontcover&dq=Statistical+analysis+uick+reference+guidebook+with+SPSS+example&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwiF_8Ha2JvOAhUiTI8KHU9XA8MQ6AEIJTAA#v=onepage&q=statistical%20analysis%20quick%20reference%20guidebook%20with%20SPSS%20example&f=false>.
- Erawati, A.C., Rosita, N., Hendropasetyo, W. & Juwita, D.R. 2005, Pengaruh jenis basis gel dan penambahan NaCl (0,5% - b/b) terhadap intensitas echo gelombang ultrasonik sediaan gel untuk pemeriksaan *acaoustic coupling agent*, *Airlangga Journal of Pharmacy*, **5(2)**: 1 – 9.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S. & Singla, A.K. 2002, Spreading of semisolid formulations: an update, *Pharmaceutical Technology*, **1**: 84 – 102.
- Gaur, Z., Azizi, M., Gan, J., Hansal, P., Harper, K., Mannan, R., et al. 2009, *British pharmacopoeia 2009*, The Stationery Office, London, England.
- Gaynor, M. & Mankin, A.S. 2003, Macrolide antibiotics: Binding site, mechanism of action, resistance, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **1(3)**: 949 – 961.
- Guleri, K.T. & Kaur, L.P. 2013, Formulation and evaluation of topical gel of aceclofenac, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **3(6)**: 51 – 53.
- Hendriana, P.V. 2016, „Pengaruh konsentrasi CMC-Na sebagai *gelling agent* dan propilen glikol sebagai humektan terhadap sifat fisik dan stabilitas fisik gel ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)“, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Jain, B. 2012, Synthesis of plant mediated silver nanoparticle using papaya fruit extract and evaluation of their antimicrobial activities, *Digest Journal of Nanomaterial and Biostructure*, **4(3)**: 557 – 563.
- Kalangi, S.J.R. 2013, Histofisiologi kulit, *Jurnal Biomedik*, **5(3)**: S12 – 20.

- Katzung, B.G. 2014, *Farmakologi dasar dan klinik*, edisi ke-10, EGC. Jakarta, Indonesia.
- Komariah, A. 2011, *Metodologi penelitian kualitatif*, Alfabeta, Bandung, Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 2008, *Teori dan praktek farmasi industri 2*, edisi ke-3, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Laverius, M.F. 2011, „Optimasi tween 80 dan span 80 sebagai *emulsifying agent* serta carbopol sebagai *gelling agent* dalam sediaan emulgel *photoprotector* ekstrak teh hijau (*Camelia sinensis* L.) dengan desain faktorial“, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Letgeb, M., Knez, Z., Primožic, M., Kravanja, G. 2019, Chitosan-based (Nano)Materials for Novel Biomedical Applications, *Jyh-Ping Chen*, 2 - 5
- Lobatto, M., Fuster, V., Fayad, Z. & Mulder, W. 2011, Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis, *Nat Rev Drug Discov*, **10**: 835 – 852.
- Loden, M. 2009, *Handbook of cosmetic science and technology*, 3rd edition, Informa Healthcare USA, Inc., New York, USA.
- Lund, W. 1994, *The pharmaceutical codex*, 12th edition, Pharmaceutical Press, London, England.
- Mardiyanto. 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles’, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, University Searbrucken, Germany.
- Matangi, S.P., Mamidi, S.A., Gulshan, M.D., Raghavamma, S.T.V. & Nadedla, R.R. 2014, Formulation and evaluation of anti aging polyherbal cream, *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*, **24(2)**: 133 – 136.
- Miranti, L. 2009, „Pengaruh konsentrasi minyak atsiri kencur (*Kaempferia galangan*) dengan basis salep larut air terhadap sifat fisik salep dan daya hambat bakteri *staphylococcus aureus* secara in vitro“, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Muhammadiyah, Surakarta, Indonesia.
- Nayak, A.K. & Panigrahi, P. 2012, Solubility enhancement of etoricoxib by cosolvency approach, *ISRN Physical Chemistry*, **1(9)**: 1 – 5.
- Niyogi, P.N.J., Raju, P.G., Reddi & Rao, B.G. 2012, Formulation of antiinflamatory activity of *solanum pubescens* wild extracts gel on albino wistar Rats, *Int J of Pharmacy*, **2(3)**: 484 – 490.

- Parchuri, D.B., Kumar, G.S., Goli, D. & Karki, R. 2013, Formulation and evaluation of nanoparticulate drug delivery system of acyclovir for topical drug delivery, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(6)**: 5602 – 5617.
- Partogi, D. 2008, *Kulit kering*, USU e-Repository, Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Patamasucon, P., Kaojarer, S., Kusmiez, H. & Nelson, J.D. 1981, Pharmacokinetics of erythromycin in infant under 4 months of age, *Antimicrob agents chemother*, **19(1)**: 736.
- Patel, J., Patel, B., Banwait, H., Parmar, K. & Patel, M. 2011, Formulation and evaluation of topical aceclofenac gel using different gelling agent, *International Journal of Drug Development and Research*, **3(1)**: 156 – 164.
- Pirrung, M.C. 2007, *The synthetic organic chemist's companion*. John Wiley & Sons Inc; New Jersey, United States of America.
- Prastianto, B.A. 2016, „Optimasi *gelling agent* carbopol 940 dan humektan sorbitol dalam formulasi sediaan gel ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tens.) Steenis)“, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Purwanto, Swastika, A.N.S.P. & Mufrod. 2013, Aktivitas antioksidan krim ekstrak sari tomat (*Solanum lycopersicum L.*), *Traditional Medicine Journal*, **18(3)**: 132 – 140.
- Rakhmaningtyas, W.A. 2012, „Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida“, *Skripsi*, S.Farm., Profram Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rogers, T.L., Rowe, R.C., Paul, J.S. & Marian, E.Q. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, 326 – 329, Pharmaceutical Press, USA.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Owen, S.C. 2006, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sani, E.P., Fitrianti, D. & Haniva, H. 2014, *Formulasi sediaan emulgel antioksidan mengandung ekstrak etanol kulit batang kayu manis (Cinnamomum Burmanni Ness ex.Bl.)*, SNaPP2014 Sains teknologi dan kesehatan, Bandung, Indonesia.

- Sayuti, N.A. 2015, Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan gel ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **5(2)**: 74 – 82.
- Septiani, S., Wathoni, N & Mita, S.R. 2011, Formulasi sediaan masker gel antioksidan dari ekstrak etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* Linn), *Jurnal Universitas Padjajaran*, **1(1)**: 4 – 24.
- Setiabudy, R. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Sigma-Aldrich^b. 2016, *Poly(D,L-lactide-co-glycolide)*, diakses pada tanggal 19 Juli 2018, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p2191?lang=en®ion=ID>>.
- Sjamsuhidajat R, Wim De Jong. 2005, Pembedahan. Dalam: Buku Ajar Ilmu Bedah. Edisi 2. Jakarta: EGC; h.265-88.
- Smeden, V.J., Hankemeije, R.T., Vreeken, R.J. & Bouwstra, J. 2010, The detailed lipid composition in human stratum corneum, *J Pharm Pharmacol*, **62(6)**: 807 – 811.
- Soppinath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkurni, A.R. & Rudzinski, W.E. 2001, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery services, *J Control Release*, **70(1)**: 1– 20.
- Suardi, M., Armenia & Maryawati, A. 2008, Formulasi dan uji klinik gel anti jerawat benzoil-peroksida HPMC, *Karya ilmiah*, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
- Sudjono, T.A., Mimin, H. & Yunita, R.P. 2012, Pengaruh konsentrasi *gelling agent* carbopol 934[®] dan HPMC dalam formulasi gel lender bekicot (*Achatina fulica*) terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar pada punggung kelinci, *Pharmacon*, **13(1)**: 6 – 11.
- Suteja, K.P., Rita, W.S. & Gunawan, W.G. 2016, Identifikasi dan uji aktivitas senyawa flavonoid dari ekstrak daun trembesi (*Albizia saman* (Jacq.) Merr) sebagai antibakteri *Escherichia coli*, *J of Chemistry*, **10(1)**: 141 – 148.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale the complete drug reference*, 36th edition, Pharmaceutical Press, New York, United States of America.
- Tipler, P. 1998, Fisika untuk sains dan teknik jilid 1, Erlangga , Jakarta, Indonesia.
- Tranggono, R.I.S. & Latifah, F. 2007, *Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.

- Voight, R. 1994, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, edisi ke-5, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Soewandhini, S.N. & Widiyanto, M.B., Universitas Gadjad Mada Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wade, A. & Paul, J.W. 1994, *Handbook of Pharmaceutical Recipients*, 2nd edition, American Pharmaceutical Association, Washington, AS.
- Waghule, N.S., Jain, P.D., Patani, J.C. & Patani, C.A. 2013, Method development and validation of HPLC method for determination of azithromycin, *J Der Pharma Chemica*, **5(4)**: 166 – 172.
- Walters, K.A. & Brain, K.R. 2002, The structure and function of skin. In Kementh A. Walters (Ed). *Dermatological and transdermal formulation*. Marcel Dekker, Inc., New York, Amerika Serikat.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, Batan, Tangerang, Indonesia.
- Warsa, U.C. 1993, *Buku ajar mikrobiologi kedokteran edisi ke-1*, Binarupa Aksara, Jakarta, Indonesia.
- Warsito, Suciyati, S.W. & Andriyanto. 2009, Analisis pemanfaatan mikrokontroler AT89C51 sebagai pemroses sistem pencacah putaran objek berputar: Prospektif sebagai alat uji kelelahan oli, *Prosiding Seminar Nasional Sains MIPA dan Aplikasinya*, **1**: 453 – 462.
- Wasitaatmadja, S.M. 1997, *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Wells, B.G, Dipiro J.T., Schwinghammer, T.L. & Hamilton, C.W. 2006, *Pharmacotherapy handbook*, 6th edition, The Mc-Graw Hill Companies Singapore, **1(1)**: 463.
- Wendy, F.X. 2019, 'Preparasi dan karakterisasi submikro partikel PLGA berlapis kitosan pembawa eritromisin untuk menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* pada tikus putih jantan', *Skripsi*, S.farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Wijayanti, N.P.A.D., Astuti, K.W., Dewantara, I.G.N.A., Prasetia, I.G.N.J.A., Nesa, P.N.P.D. & Adhiningrat, D.N.P. 2015, Optimasi waktu pengembangan gelling agent HPMC dan stabilitas fisika gel ekstrak manggis (*Garcinia mangostana* L.), *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi*, **1**: 1320 – 1326.
- Yuwono. 2012, Methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Departemen Mikrobiologi FK Unsri, Palembang, Indonesia.

- Zats, J.L. & Gregory, P.K. 1996, Gel, in Lieberman, H.A., Rieger., Banker, M., *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Vol 2*, Marcell Dekker Inc, New York, USA.
- Zats, J.L. & Kushla, G.P. 1996, Gels, in Lieberman, H.A., Lachman, L. & Schwatz, J.B. (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Form: Dysperse System Vol. 22*, 2nd edition, Marcell Dekker Inc, New York, AS.
- Zulkoni, A. 2010, *Parasitologi*, Siska Medika, Yogyakarta, Indonesia.