



## Physical stability and antibacterial effectiveness of erythromycin pulveres against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* bacteria

### Stabilitas fisik dan efektivitas antibakteri pada puyer eritromisin terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*

Mutiara Herawati<sup>1\*</sup>, Oktavia Indrati<sup>2</sup>, Fitra Romadonsyah<sup>2</sup>, Tri Esti Purbaningtias<sup>3</sup>, Sekti Kartika Dini<sup>4</sup>, Yusi Rahmadani<sup>2</sup>, Wahidatun Mardhatillah<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Profesi Apoteker, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup> Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

<sup>4</sup> Jurusan Statistika, FMIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

\*Corresponding author: [mutiara.herawati@uui.ac.id](mailto:mutiara.herawati@uui.ac.id)

#### Abstract

**Background:** Pediatric patients frequently receive prescriptions for erythromycin due to its availability in chewable tablet form. Some conditions lead to the powdering of chewable tablets to enhance patient acceptability. Modifying the dosage form of chewable tablets into powder can change the drug's surface, affecting its physical stability and effectiveness against bacteria.

**Objective:** This study aims to determine the physical stability of divided powder and the effectiveness of erythromycin pulveres against *E. coli* and *S. aureus* on the 1st to 14th days.

**Method:** For this study, we prepared up to 200 mg of erythromycin powder, typically administering it to pneumonia patients at a dose of 50 mg/kgBW/day. We will evaluate pulveres physical stability through organoleptic and humidity tests. Next, the powder's effectiveness was evaluated using the disk diffusion method (Kirby Bauer) with an erythromycin powder inhibition zone diameter of 25.65 µg containing 15 µg of erythromycin against *E. coli* and *S. aureus* bacteria.

**Results:** After day 9, the organoleptic test results showed a slight hardening; however, the moisture balance test results showed the change in humidity percentage was still in the stable range (1.24-2.12%). The inhibition zone (DIZ) of erythromycin powder against *S. aureus* was 91.7-97.40% bigger than the positive control. The DIZ against *E. coli* was 44.6-88.70% bigger than the positive control.

**Conclusion:** Erythromycin powder was stable for 14 days and is effective against *S. aureus* bacteria.

**Keywords:** Erythromycin, divided powder, *S. aureus*, *E. coli*

#### Intisari

**Latar belakang:** Eritromisin sering diresepkan untuk pasien pediatrik karena tersedia dalam bentuk tablet kunyah. Pada beberapa kondisi, tablet kunyah dibuat puyer untuk meningkatkan kenyamanan pasien dalam mengonsumsi obat. Perubahan bentuk sediaan tablet kunyah menjadi puyer dapat memperluas permukaan obat sehingga berisiko mempengaruhi stabilitas fisik sediaan dan efektivitasnya terhadap suatu bakteri.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik puyer dan efektivitas puyer eritromisin terhadap *E. coli* dan *S. aureus* pada hari ke-1 sampai ke-14.

**Metode:** pengujian ini dilakukan dengan membuat puyer eritromisin dalam dosis 200 mg yang biasa diberikan untuk pasien pneumonia dengan dosis 50 mg/kgBB/hari. Puyer akan diuji stabilitas fisiknya melalui uji organoleptis dan kelembaban. Selanjutnya puyer diuji efektivitasnya menggunakan metode difusi cakram (Kirby Bauer) dengan mengukur diameter zona hambat puyer eritromisin 25,65 µg yang mengandung eritromisin 15 µg terhadap bakteri *E. coli* dan *S. aureus*.

**Hasil:** Hasil uji organoleptis menunjukkan adanya sedikit pengerasan setelah hari ke 9 namun hasil uji moisture balance menunjukkan perubahan persentase kelembaban masih pada rentang stabil (1,24-2,12%). Daya hambat puyer eritromisin terhadap *S. aureus* sebesar 91,7-97,40% dibandingkan kontrol positif, sementara itu, daya hambat terhadap *E. coli* berada pada rentang 44,6-88,70.

**Kesimpulan:** Puyer eritromisin stabil selama 14 hari dan efektif terhadap bakteri *S. Aureus*.

**Kata kunci:** Eritromisin, puyer, *S. aureus*, *E. coli*

## 1. Pendahuluan

Pada umumnya infeksi disebabkan oleh mikroorganisme patogen yang masuk ke jaringan tubuh dan mengalami perbanyakan (Purssell & Gould, 2023). Berdasarkan hasil Laporan Nasional Riskesdas Tahun 2018 menyebutkan bahwa prevalensi penyakit infeksi di Indonesia berupa Infeksi Saluran Pernapasan Atas (ISPA) sebesar 4,4%, pneumonia sebesar 2%, tuberkulosis paru sebesar 0,42%, hepatitis sebesar 0,39%, diare sebesar 6,8%, dan malaria sebesar 0,37% (Riskesdas, 2019). Salah satu terapi yang dapat diberikan pada kasus infeksi yaitu antibiotik atau suatu senyawa obat yang dapat membunuh bakteri melalui mekanisme penghambatan sintesis dinding sel, sintesis protein sel bakteri, dan sintesis asam nukleat pada bakteri (Kapoor *et al.*, 2017). Eritromisin termasuk antibiotik golongan makrolida dengan mekanisme menghambat sintesis protein sel bakteri yang digunakan secara luas untuk menghambat bakteri gram positif dan negatif (Katzung & Anderah, 2021). *Staphylococcus spp.* sensitif terhadap eritromisin pada MIC 0,5 - 1 µg/mL dengan diameter zona hambat sebesar 23 mm (CLSI, 2020).

Eritromisin dapat digunakan untuk penatalaksanaan terapi pada ISPA dan pneumonia (Schwinghammer & DiPiro, 2021). Eritromisin tersedia dalam berbagai sediaan salah satunya tablet kunyah yang terdiri dari bahan aktif dan eksipien yang dikempa langsung kemudian dikonsumsi dengan cara dikunyah sebelum ditelan. Eritromisin bersifat sedikit higroskopis dan terasa pahit sehingga tablet kunyah dibuat dengan tambahan pemanis untuk menutupi rasa obat (Renu *et al.*, 2015). Namun beberapa pasien seperti pediatrik, geriatrik, dan beberapa pasien dewasa memerlukan penyesuaian dosis sehingga perlu diberikan dalam bentuk sediaan puyer. Berdasarkan penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa peresapan puyer pada anak dapat meningkatkan daya terima obat sehingga dapat memaksimalkan terapi (Widyastiwi *et al.*, 2017).

Sediaan puyer dibuat dari sediaan tablet yang digerus menggunakan mortar dan stamper menjadi ukuran partikel yang lebih kecil. Hal ini menyebabkan luas permukaan sediaan menjadi lebih besar dan rentan terkena kontaminasi atau partikel lain sehingga dapat mempengaruhi kestabilan sediaan puyer (Bestari *et al.*, 2017). Selain itu, penyimpanan juga dapat mempengaruhi keamanan, efikasi, maupun kestabilan dari zat aktif suatu obat. Eritromisin bersifat sedikit higroskopis dan seharusnya disimpan di wadah tertutup dan dijauhkan dari cahaya matahari langsung dengan suhu dibawah 30°C (Kemenkes RI, 2020). Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk menguji stabilitas fisik dan efektivitas atau sensitivitas antibakteri puyer eritromisin yang diujikan terhadap bakteri *E. coli* dan *S. aureus* pada hari ke-1, ke-4, ke-7, ke-10, dan ke-14.

## 2. Metode

### 2.1 Alat dan bahan

#### 2.1.1 Alat

Alat yang digunakan yaitu mortar, stamper, alat sealer, cawan petri, spreader, gelas beker, erlenmeyer, *microwave*, tabung reaksi, ose, mikropipet 5-50  $\mu\text{L}$ , mikropipet 100-1000  $\mu\text{L}$  (DragonLab), bunsen, pinset, neraca analitik, inkubator (Mettler), ultrasonik, vortex, spektrofotometer UV/Vis *double beam*, autoklaf, alat destruksi, bunsen, *scan 500*, kain lap, dan LAF (Laminar Air Flow).

#### 2.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan yaitu tablet kunyah Erysanbe berisi eritromisin 200 mg (PT. Sanbe Farma), nutrient agar, nutrient broth, standar McFarland, larutan NaCl 0,9%, WFI, akuades, kertas cakram kosong, kertas cakram antibiotik, *blue tip*, *yellow tip*, isolat bakteri *S. aureus* ATCC 6598 dan *E. coli* ATCC 35218, kertas puyer, plastik klip, alkohol 70%, spiritus, aluminium foil, kertas sampul coklat, dan kapas.

### 2.2 Metode

#### 2.2.1 Pembuatan puyer

Disiapkan tablet kunyah eritromisin 200 mg sebanyak 57 tablet, kemudian digerus menggunakan mortir dan stamper. Puyer dibagi kedalam 57 bagian dengan bobot rata-rata sampel puyer 684 mg. Setelah itu, puyer dimasukkan ke dalam kertas puyer kemudian dikemas dan dimasukkan ke dalam plastik klip. Obat disimpan dalam kotak obat yang tertutup rapat, pada suhu  $<30^{\circ}\text{C}$  di tempat yang kering dan dijauhkan dari cahaya matahari langsung.

#### 2.2.2 Uji stabilitas fisik puyer

Pengujian ini dilakukan dengan pengamatan secara fisik melalui perubahan warna, bau, wujud, dan kelembaban puyer. Pada pengujian ini digunakan 3 replikasi pada hari ke-1 hingga hari ke-14. Uji kelembaban puyer dilakukan dengan menggunakan alat *moisture analyzer* dan dicatat hasilnya.

#### 2.2.3 Uji efektivitas puyer dan analisis hasil

##### a) Sterilisasi

Semua alat dicuci dipastikan sterilitasnya menggunakan oven pada suhu  $161^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit. *Blue tip* dan *yellow tip* disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu  $120^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam,

sedangkan jarum ose disterilkan dengan cara pemanasan langsung hingga memijar menggunakan api bunsen setiap kali hendak digunakan.

b) Pembuatan media cair *nutrient broth*

Media dibuat dengan melarutkan 0,52 g NB dengan 40 mL akuades kemudian dipanaskan hingga terlarut sempurna dan dimasukkan ke 10 tabung reaksi masing-masing 3 mL. Dilakukan sterilisasi media menggunakan autoklaf pada tekanan 1 atm dan suhu 121°C selama  $\pm$  15 menit

c) Inokulasi bakteri ke NB

Bakteri *S. aureus* dan *E. coli* diinokulasikan dalam media NB secara aseptis lalu diinkubasi selama 1 x 24 jam. Setelah di inkubasi, dilihat pertumbuhan bakteri pada media dan hingga keruh.

d) Pengenceran bakteri sesuai standar McFarland

Bakteri *S. aureus* dan *E. coli* sebanyak 1 mL diencerkan menggunakan NaCl steril sebanyak 10 mL. Suspensi disamakan kekeruhannya hingga setara dengan standar McFarland 0,5. Pengukuran absorbansi suspensi bakteri menggunakan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang 625 nm dengan rentang 0,08 – 0,10 sehingga konsentrasi bakteri setara dengan  $1,5 \times 10$  CFU/mL.

e) Pembuatan media *nutrient agar* (NA)

Media NA 3,64 gram dan 130 mL akuades dicampurkan dan dipanaskan hingga terlarut sempurna. Media disterilisasi menggunakan autoklaf pada tekanan 1 atm, dan suhu 121°C selama  $\pm$  15 menit dan dibiarkan mengeras.

f) Penanaman bakteri pada media NA

Suspensi bakteri sebanyak 100  $\mu$ L setara dengan  $1,5 \times 10$  CFU/mL ditanamkan kedalam cawan petri yang berisi NA. Setelah itu, suspensi bakteri diratakan lalu diinkubasi dengan posisi terbalik di BSC selama 1 jam hingga mengering.

g) Pembuatan suspensi antibiotik

Puyer eritromisin sebanyak 25,65 mg dan WFI sebanyak 10 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi berpenutup lalu dihomogenkan menggunakan vortex dan ultrasonik. Setelah itu, suspensi eritromisin dan WFI dipipet masing-masing sebanyak 20  $\mu$ L dimasukkan ke dalam cakram kosong lalu dikeringkan di BSC selama 30 menit untuk digunakan sebagai sampel dan blanko. Sampel puyer eritromisin yang dipipet setara dengan 15 $\mu$ g/disk.

#### h) Uji efektivitas eritromisin secara *in vitro*

Uji sensitivitas antibiotik dilakukan menggunakan metode *disk diffusion* (Kirby Bauer). Pada pengujian ini digunakan cakram yang berisi sampel antibiotik eritromisin, kontrol positif berupa cakram eritromisin 15 µg/disk, dan kontrol negatif berupa cakram berisi WFI. Cakram antibiotik yang berisi suspensi eritromisin, kontrol positif, dan kontrol negatif diletakkan diatas NA yang mengandung bakteri kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Setelah diinkubasi, diamati dan diukur zona hambat yang diperoleh dari setiap cakram antibiotik ditandai dengan zona transparan di sekitarnya.

#### 2.3.4 Analisis hasil

##### a) Interpretasi hasil uji stabilitas fisik puyer antibiotik

- 1) Interpretasi atas hasil organoleptis: puyer eritromisin dikategorikan stabil secara fisik jika tidak ada perubahan warna, bau, dan tekstur.
- 2) Interpretasi atas uji kelembaban: puyer dikategorikan stabil jika persen kelembaban tidak mengalami perubahan lebih dari 5%.
- 3) Kesimpulan atas hasil stabilitas fisik: puyer dikategorikan tidak stabil jika memenuhi kedua parameter organoleptis dan uji kelembaban.

##### b). Interpretasi hasil uji efektivitas antibiotik eritromisin

Eritromisin dikategorikan efektif atau sensitif terhadap bakteri jika persen daya hambat terhadap kontrol positif >80%

### 3. Hasil dan pembahasan

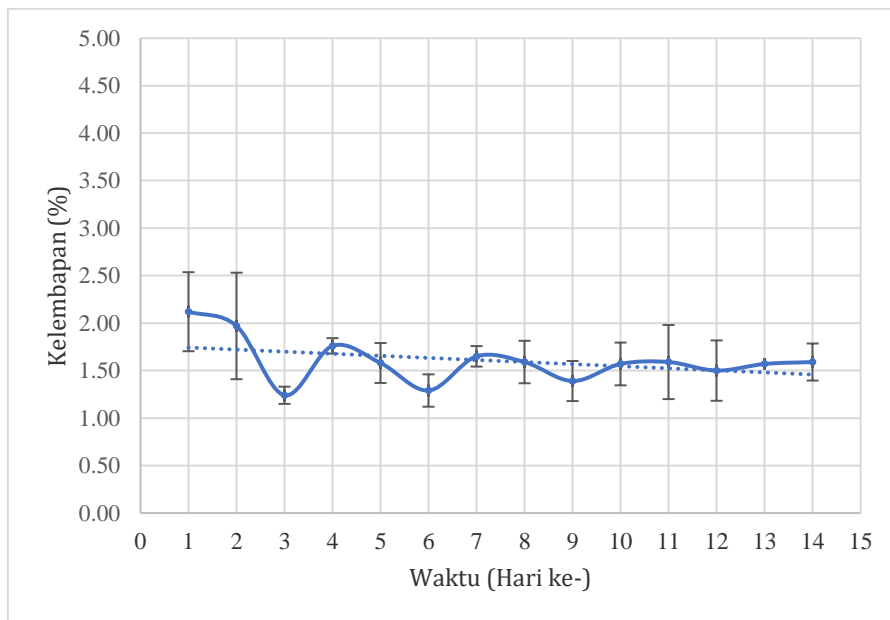
#### 3.1 Uji stabilitas fisik puyer eritromisin

Uji Stabilitas fisik puyer dilakukan dengan uji organoleptis dan kelembaban. Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati perubahan warna melalui indra penglihat, bau melalui indra pencium, dan tekstur melalui indra peraba. Uji kelembaban puyer dilakukan dengan mengukur kadar air sediaan menggunakan alat moisture analyzer.

Berdasarkan uji stabilitas fisik, puyer masih stabil selama 14 hari. Puyer bersifat stabil secara fisik jika diamati dari warna, bau, dan teksturnya selama 9 hari. Bentuk fisik puyer tidak mengalami perubahan mulai hari ke-1 hingga ke-9, namun sejak hari ke-10 tekstur puyer berubah menjadi butiran yang lebih kasar. Perubahan tekstur dapat disebabkan oleh obat yang bersifat higroskopis sehingga mudah mengalami pengkristalan saat disimpan pada waktu tertentu. Selain itu, bahan tambahan gula dalam penyusun tablet kunyah akan meningkatkan higroskopisitas sediaan puyer

(Haryanto, 2017). Namun demikian, berdasarkan hasil uji kelembaban, persentase perubahan kelembaban masih masuk rentang  $<1\%$ , oleh karena itu, masih dikategorikan stabil.

Faktor lain yang dapat mempengaruhi kelembaban adalah keadaan lingkungan sekitar tempat penyimpanan. Hal yang mempengaruhi stabilitas puyer ini salah satunya yaitu lokasi penyimpanan pada suhu ruang yang tidak dikendalikan. Suhu dan kelembaban penyimpanan puyer berubah-ubah sesuai kondisi cuaca dan lingkungan sehingga mempengaruhi kelembaban sampel puyer. Suhu dan lama waktu penyimpanan dapat mempengaruhi nilai kadar air, tingkat penggumpalan, dan warna serbuk (Setyani *et al.*, 2023).



**Gambar 1.** Grafik kelembaban puyer eritromisin

Hasil uji kelembaban menunjukkan puyer stabil selama 14 hari. Pada Gambar 1 menunjukkan bahwa puyer yang disimpan pada hari ke-1 hingga ke-14 memiliki kelembaban 1,24 – 2,12 %. Apabila diamati dari grafik dapat diketahui bahwa kelembaban puyer mengalami perubahan per hari sesuai dengan kondisi penyimpanannya. Apabila dibandingkan data hari ke-1 dengan hari ke-14 menunjukkan kelembaban yang relatif stabil dengan penurunan sebesar 0,53%. Salah satu hal yang dapat mempengaruhi kestabilan fisik sediaan berupa wadah penyimpanan yang sesuai. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan (2013) mengenai penyimpanan obat dalam wadah yang tertutup rapat dapat memperlambat kerusakan fisik puyer serta melindungi dari panas dan cahaya. Puyer disimpan di tempat yang kering, terlindung dari cahaya dan kelembaban untuk menjaga kestabilannya (Kurniawan, 2013). Selain itu, bahan tambahan juga dapat mempengaruhi stabilitas. Tablet kunyah umumnya menggunakan sorbitol, sukrosa dan manitol. Bahan pengisi

manitol paling baik digunakan karena bersifat tidak higroskopis, kompresibilitas baik, dan rasanya manis (Latifiana *et al.*, 2021).

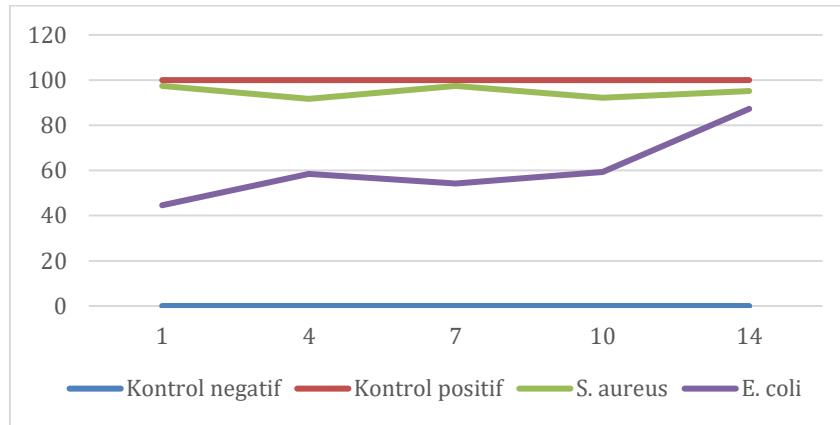
### 3.2 Uji efektivitas puyer eritromisin terhadap bakteri

Berdasarkan hasil pengujian menunjukkan bahwa puyer eritromisin masih efektif terhadap *S. Aureus* selama 14 hari penyimpanan, namun tidak efektif terhadap *E.Coli*. Sebagaimana Tabel 1 menunjukkan diameter zona hambat *S. Aureus* >80%, sementara pada *E. Coli* ≤80%. Zona hambat eritromisin terhadap *E. Coli* ≤80% dapat dipengaruhi oleh berkurangnya sensitivitas antibiotik. Meskipun demikian, beberapa faktor lain dapat mempengaruhi, diantaranya yaitu proses pembuatan suspensi eritromisin yang kurang tepat baik penimbangan bahan atau jumlah pelarut yang kurang sesuai. Selain itu juga dapat disebabkan oleh pemipetan yang kurang sesuai sehingga jumlah sampel eritromisin kurang dari 15 µg/disk.

**Tabel 1.** Zona hambat bakteri *S. aureus* dan *E. coli* terhadap puyer eritromisin

Waktu (Hari ke-)	Rata-rata diameter zona hambat <i>S. aureus</i> (mm) (n=3)		%daya hambat <i>S. aureus</i>	Rata-rata diameter zona hambat <i>E. coli</i> (mm) (n=3)		%daya hambat <i>E. coli</i>
	Sampel ± SD	Kontrol positif ± SD		Sampel ± SD	Kontrol positif ± SD	
1	27,40 ± 0,87	28,13 ± 0,76	97,40	5,50 ± 4,77	12,33 ± 0,29	44,60
4	24,33 ± 0,96	26,53 ± 1,30	91,70	6,13 ± 5,32	10,47 ± 1,21	58,54
7	26,57 ± 0,96	27,27 ± 1,05	97,43	6,07 ± 5,27	11,20 ± 0,66	54,19
10	25,80 ± 0,72	27,97 ± 1,07	92,24	7,57 ± 6,56	12,77 ± 1,16	59,28
14	26,63 ± 0,60	27,97 ± 0,76	95,20	10,5 ± 0,95	12,03 ± 0,95	87,28

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan diameter zona hambat *S. Aureus* terhadap eritromisin cenderung stabil pada rentang 91-97% dibandingkan kontrol positif. Meskipun diameter zona hambat *S. aureus* terhadap sampel pada hari ke-1 hingga ke-4 mengalami penurunan sebesar 3,07 mm, namun masih dalam rentang efektif. Sementara itu, pada hari ke-4 hingga hari ke-7, diameter zona hambat mengalami peningkatan sebesar 2,23 mm, kemudian mengalami penurunan pada hari ke 10, dan peningkatan kembali pada hari ke 14.



**Gambar 2.** Persentase daya hambat puyer eritromisin terhadap S Aureus dan E Coli dibandingkan dengan kontrol positif dan negatif

Berdasarkan data tersebut dapat diketahui bahwa efektivitas eritromisin terhadap *S. aureus* cenderung tinggi dibuktikan dengan diameter zona hambat bakteri yang besar mendekati kontrol positif (Gambar 2). Oleh karena itu, eritromisin tepat direkomendasikan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri *S. aureus* dan strain *Staphylococcus* yang lain. Eritromisin digunakan sebagai salah satu terapi pneumonia di Rumah Sakit (Wahyuni *et al.*, 2015). Efektivitas puyer eritromisin terhadap bakteri *S. aureus* masih baik walau disimpan selama 14 hari.

Sementara itu, rata-rata diameter zona hambat eritromisin terhadap *E. Coli* cukup rendah hanya sekitar 44-87% dibandingkan kontrol positif (Gambar 2). Hal ini menunjukkan eritromisin kurang efektif untuk pengatasan infeksi *E. Coli*. Hasil ini menunjukkan eritromisin tidak direkomendasikan untuk penyakit infeksi *E. Coli* seperti diare dan infeksi pencernaan lainnya.

Peresepan puyer eritromisin di fasilitas kesehatan masih aman diberikan kepada pasien jika ditinjau dari kestabilan fisik puyer dan efektivitasnya terhadap bakteri. Hal ini dibuktikan dengan pembuatan puyer eritromisin yang disimpan selama 14 hari tidak mengalami perubahan fisik dan kelembaban, serta efektif terhadap *S. aureus*. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian puyer eritromisin dapat diaplikasikan pada pasien dengan infeksi bakteri *Staphylococcus*. Pertimbangan penting yang perlu diperhatikan adalah penyiapan puyer yang harus mengikuti prosedur *compounding* yang baik serta kondisi penyimpanan yang sesuai. Suhu, kelembaban, dan wadah penyimpanan juga dapat mempengaruhi stabilitas fisik dan efektivitas puyer terhadap suatu bakteri.



#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan uji stabilitas fisik yang diamati dari uji organoleptis dan kelembaban menunjukkan puyer eritromisin stabil selama 14 hari. Adapun hasil uji daya hambat menunjukkan puyer eritromisin efektif terhadap *S. Aureus* selama 14 hari, namun tidak efektif terhadap *E. Coli*.

#### Ucapan terimakasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Pimpinan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan dana hibah kolaborasi sehingga memungkinkan penelitian dapat diselesaikan.

#### Daftar pustaka

- Bestari, A.N., Sulaiman, T.. S., & Purnamasari, D.A. (2017). Pengaruh Pengecilan Ukuran Partikel pada Kasus Pembuatan Pulveres dari Tablet Terhadap Kecepatan dan Profil Disolusi Serta Stabilitasnya. *Majalah Farmasetik*, 13(1), 45–55.
- CLSI. (2020). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 30th ed*, CLSI supplement M100. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Haryanto, B. (2017). Pengaruh Penambahan Gula Terhadap Karakteristik Bubuk Instan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Dengan Metode Kristalisasi. *Jurnal Penelitian Pascapanen Pertanian*, 14(3), 163–170. <https://doi.org/10.21082/jpasca.v14n3.2017.163-170>
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and Resistance Mechanisms of Antibiotics: A Guide for Clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 33(1), 300–305. <https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP>
- Katzung, B.G. & Anderah, T.W. (2021). *Basic & Clinical Pharmacology, 15e*. New York: McGraw-Hill.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kurniawan, B.R. (2013). Stabilitas Resep Racikan Yang Berpotensi Mengalami Inkompatibilitas Farmasetika Yang Disimpan Pada Wadah Tertutup Baik. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(2), 1–16.
- Latifiana, U., Budi Legowo, D., Fitriany, E., Priyoherianto, A., & Huri, M.N.A. (2021). Uji Mutu Fisik Metoklopramid HCl Tablet Chewable dengan Variasi Jenis Pengisi sebagai Diluent menggunakan Metode Granulasi Basah. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(2), 76–85. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v1i2.10638>
- Purssell, E. & Gould, D. (2023). *Infection Prevention and Control in Healthcare Settings*. Hoboken: Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons, Ltd..
- Renu, Dahiya, J., Jalwal, P., & Singh, B. (2015). Chewable Tablets: A Comprehensive Review. *The Pharma Innovation Journal*, 4(5), 100–105.
- Riskesdas, 2019. *Laporan Nasional RISKESDAS 2018*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Schwinghammer, T.L. & DiPiro, P.J.T, (2021). *Pharmacotherapy Handbook (Eleventh Edition)*. New York: Mc Graw Hill.
- Setyani, Z.C., Widyaningsih, T.D., & Ali, D.Y. (2023). Pengaruh Suhu dan Lama Penyimpanan terhadap Karakteristik Fisik dan Kimia Susu Bubuk Edamame. *Jurnal Teknologi Pangan*, 16(2), 18–30. <https://doi.org/10.33005/jtp.v16i2.3472>

- Wahyuni, F.A., Fitriani, V.Y., & Masruhim, M.A. (2015). Pola Penggunaan Antibiotik Penyakit Pneumonia Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie. Dalam: *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. Samarinda, Kalimantan Timur, hal. 95–100. <https://doi.org/https://doi.org/10.25026/mpc.v2i1.46>
- Widyastiwi, W., Sugihartina, G., & Pamudjo, I. (2017). Acceptability of Anti-Tuberculosis Compounded Medicines at a Hospital in Bandung. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 6(2), 99–106. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2017.6.2.99>