

## Beyond Use Date (BUD) Sediaan Tetes Mata Kloramfenikol

Mega Oktaviani\*, Ilham Alfiar, Anna Yuliana  
Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

\*Corresponding author: [moktaviani56@gmail.com](mailto:moktaviani56@gmail.com)

### Abstract

Preparations for eye drops can be used for 30 days after the first use, because the ingredients contained will be contaminated by microbes. The purpose of this study was to determine the effectiveness of chloramphenicol against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* bacteria in eye drops preparations and to determine the effect of chloramphenicol antibiotic reconstitution time Beyond Use Date (BUD). The method used is the well method. Based on the results of ANOVA data analysis in the normality test, the data is normally distributed; in the homogeneous test the data obtained are homogeneous, in the ANOVA test the data obtained are significantly different and on the LSD on the 0th to 14th day of testing there is a difference, on the 21st to 14th days. on the 28th day there was no difference and on the 60th to 90th day there was a difference. Therefore, the use of chloramphenicol eye drops should not be used for more than 7 days because on the 7th day of testing the effectiveness of chloramphenicol eye drops has decreased as seen from the decrease in the inhibition zone.

**Keywords:** BUD; BUD; Chloramphenicol; Eye drops

### Abstrak

Sediaan tetes mata bisa digunakan selama 30 hari setelah pemakaian pertama, karena bahan yang terkandung akan terkontaminasi oleh mikroba. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas kloramfenikol terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* pada sediaan tetes mata dan Untuk mengetahui pengaruh waktu rekonstitusi antibiotik kloramfenikol *Beyond Use Date* (BUD). Metode yang digunakan yaitu metode sumuran. Berdasarkan hasil analisis data ANOVA pada uji normalitas data berdistribusi normal, pada uji homogen data yang diperoleh homogen, pada Uji Anova data yang diperoleh berbeda signifikan dan pada LSD pada pengujian hari ke-0 sampai hari ke 14 adanya perbedaan, pada hari ke-21 sampai hari ke-28 tidak adanya perbedaaan dan pada hari ke 60 sampai ke-90 adanya perbedaaan. Maka penggunaan sediaan tetes mata kloramfenikol tidak boleh digunakan lebih dari 7 hari karena pada pengujian hari ke-7 keefektivitas sediaan tetes mata kloramfenikol sudah mengalami penurunan dilihat dari penurunan zona hambat.

**Kata kunci:** BUD; Kloramfenikol; Tetes mata

### PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang dapat menular (atau menyebar ke makhluk lain) dimana disebabkan oleh (mekanisme biologis yang diantaranya virus, bakteri dan parasit) salah satunya ISPA (Cahyani, Poerwoningsih and Wahjutami, 2019). Berdasarkan data dari WHO (*World Health Organization*) di negara New York yang mengalami penyakit ISPA sebanyak 48.325 dengan angka kejadian diperkirakan pada negara berkembang berkisar 30 sampai 70 kali lebih tinggi pada kejadian penyakit ISPA di negara maju (Lidia and Rahmadiyah, 2018). Di Indonesia penyakit ISPA menduduki peringkat pertama pada tahun 2009 32,1% penyebab kematian

bayi, pada tahun 2010 18,2% penyebab kematian pada balita dan pada tahun 2011 38,8% (Lidia and Rahmadiyah, 2018).

Penyakit ISPA ini disebabkan oleh berkembangnya bakteri sehingga terapi pengobatan yang paling efektif itu adalah pemberian antibiotik secara berkala. Pada penyakit ISPA antibiotik paling sering digunakan untuk membunuh berbagai macam penyakit infeksi yang ada di Indoneia termasuk ISPA (Rikomah, Novia and Rahma, 2018). Salah satu contoh antibiotik yaitu kloramfenikol. Kloramfenikol merupakan antibiotik yang efektif baik pada bakteri gram positif ataupun bakteri gram negatif.

Kloramfenikol memiliki aktivitas bakteriostatik dan bakterisidal pada dosis tinggi (Shim *et al.*, 2018). Salah satu sediaan kloramfenikol yaitu obat tetes mata. Obat tetes mata jika pada penyimpanan dan penggunaan yang tidak tepat dapat menimbulkan bahaya.

Selain itu, pada cara penyimpanan obat tetes mata jika tidak tepat maka akan mudah terkontaminasi bakteri. Bakteri yang diidentifikasi terdapat pada obat tetes mata karena kurangnya pengetahuan masyarakat tentang penggunaan obat tetes mata yang tepat (Ayuchecaria, Nurzaqia and Ahdy, 2020).

*Beyond Use Date* (BUD) adalah batas waktu penggunaan obat yang telah dilakukan pengracikan/disiapkan setelah kemasannya telah dibuka/dirusak. Jika saat obat dikonsumsi oleh pengguna dan telah melebihi tanggal ED maupun BUD maka efektivitas pada sediaan obat tersebut akan berkurang dan akan menyebabkan fungsi dari obat tersebut akan menurun (Kusuma *et al.*, 2020).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Rini, Ilham, dan Indra tentang pengaruh pemerian sediaan obat tetes mata *Beyond Use Date* (BUD) Pada Kelinci Jantan Lokal Jawa. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa sediaan obat tetes mata tidak bersifat mengiritasi pada mata tetapi mengiritasi terhadap kulit (Arsini Rini *et al.*, 2021). Penelitian yang telah dilakukan juga oleh Sigit tentang *Beyond Use Date* (BUD) Tetes Telinga Kloramfenikol. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penggunaan sediaan tetes telinga kloramfenikol tidak boleh lebih dari 7 hari (Tijani, 2021). Penelitian yang telah dilakukan juga oleh Ahmad tentang *Beyond Use Date* (BUD) Sediaan Sirup Kering Azitromisin. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penggunaan sirup kering azitromisin tidak boleh lebih dari 7 hari (Sodikin Ahmad, 2021).

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Media MHA (*Mueller Hinton Agar*), tetes mata kloramfenikol 5mL (erela) dengan interval waktu BUD 0, 7, 14, 21, 28, 60 dan 90, bakteri *Staphylococcus aureus* dan bakteri *Escherichia coli*.

### Alat

Autoclave, inkubator, cawan petri (pyrex), mikropipet, pinset, erlenmeyer (pyrex), pembakar spirtus, rak tabung reaksi, objek glass, gelas ukur (pyrex), ose, lemari es (samsung), tabung reaksi (pyrex), jangka sorong, dan kapas steril.

### Metode

#### Pembuatan Larutan Mc, Farland

Pembuatan larutan *Mc. Farland* dengan bahan Larutan BaCl<sub>2</sub> 0,05 mL dan tambahkan aquades 10mL kemudian campurkan larutan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 9,95 mL lalu divortex dan simpan didalam kulkas (Agustina, 2019). Pembuatan larutan *Mc. Farland* dengan bahan Larutan BaCl<sub>2</sub> 0,05 mL dan tambahkan aquades 10mL kemudian campurkan larutan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 9,95 mL lalu divortex dan simpan didalam kulkas (Agustina, 2019).

#### Pembuatan Suspensi Bakteri

Pada pembuatan suspensi bakteri dibuat dengan cara mengambil beberapa sengkeliit bakteri yang telah diinkubasi selama 18-24 jam dengan menggunakan kawat ose yang telah steril. Sengkeliit bakteri dimasukan kedalam tabung berisi larutan NaCl fisiologis 0,9% steril sebanyak 5mL. Lakukan pengocokan dengan menggunakan vortex, hingga kekeruhannya sebanding dengan larutan standari dari *Mc Farland* 0,5 yang diperkirakan yang sebanding dengan konsentrasi pada kuman 1,5x10<sup>8</sup> bakteri/mL (Agustina, 2019).

#### Teknik Pembuatan Media NA (*Nutrient Agar*)

Media NA (*Nutrient Agar*) dengan cara menimbang media NA (*Nutrient Agar*) sebanyak 2,8 gram kemudian dilarutkan menggunakan aquadest sebanyak 100mL. Lalu, panaskan diatas hotplate ad homogen, kemudian sterilkan dengan menggunakan autoklaf selama 1 jam pada suhu 121°C.

Setelah dilakukan sterilisasi, media dapat dituangkan secara aseptis di cawan petri steril untuk penggunaan. Sebelum dituangkan ke media, tunggu hingga suam-suam kuku ( $\pm 40^{\circ}\text{C}$ ) lalu dibiarkan pada suhu ruang hingga media memadat dengan sempurna (Juriah and Sari, 2018).

#### **Teknik Pembuatan Media MHA (Muller Hinton Agar)**

Timbang sebanyak 38 g sesuai yang ada didalam komposisi kemasan (17,5 g casein hydrolysate; 2g *beef extract*; 17g agar; 1,5 g starch) lalu larutkan menggunakan aquadest sebanyak 1 liter, bila perlu bisa dibantu dengan pemanasan. Kemudian media disterilkan dengan menggunakan autoklaf dengan suhu  $121^{\circ}\text{C}$  selama 20 menit. Lalu, media MHA (*Muller Hinton Agar*) dituangkan ke cawan petri yang sudah steril, diamkan hingga memadat pada suhu kamar. Kemudian, simpan ke dalam dengan suhu  $4^{\circ}\text{C}$  (lemari es) (Utomo *et al.*, 2018).

#### **Uji Diameter Zona Hambat *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia Coli* dengan Metode Sumuran**

Media Agar MHA yang masih dipanaskan tunggu sampai media berwarna kuning jernih, kemudian biarkan beberapa menit sampai media dingin, selanjutnya tuangkan pada cawan petri dan dibuatkan sumuran pada media. Setelah agar mengeras masukan bakteri yang telah disiapkan yaitu bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dengan kawat ose pada media MHA. Kemudian media diinkubasi pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam.

#### **Uji Kadar Hambat Minimum (KHM)**

Pengujian Kadar Hambat Minimum (KHM) menggunakan metode pourplate atau penyebaran dikultur mikroba di seluruh media. Bakteri uji harus diencerkan terlebih dahulu dengan menambahkan bakteri ke dalam larutan NaCl fisiologis dan dibandingkan dengan larutan *McFarland*. Suspensi bakteri yang telah diencerkan diambil sebanyak 1 ose disebarkan pada cawan petri yang telah berisi media MHA sebanyak 20 ml kemudian di

inkubasi dalam suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam. Homogenkan dan biarkan sampai membeku kemudian dibuat lubang kemudian buat lubang sumuran pada cawan petri dan masukan sampel pada masing-masing lubang sumuran yang telah di buat dengan konsentrasi  $\frac{1}{2}$  dosis lazim dan dosis lazim, diinkubasi selama 24 jam, ukur dan amati zona bening yang terbentuk. Penentuan nilai KHM dilihat dari konsentrasi terendah ( Mulyadi *et al.*, 2017).

#### **Analisis Data**

Pada analisis data penelitian ini menggunakan uji ANOVA.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Uji aktivitas bakteri**

Penelitian mengenai *Beyond Use Date* (BUD) Sediaan Tetes Mata dilakukan dengan cara pengujian di Laboratorium Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya.

Pada penelitian ini menggunakan sampel yaitu sediaan tetes mata kloramfenikol dengan bertujuan untuk mengetahui efektivitas kloramfenikol terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dan Untuk mengetahui pengaruh waktu rekonstitusi antibiotik kloramfenikol *Beyond Use Date* (BUD) pada sediaan tetes mata dengan interval waktu hari ke- 0, 7, 14, 21, 28, 60, dan 90.

#### **Pembiakan bakteri**

Pembiakan bakteri atau inokulasi bakteri merupakan suatu pemindahan bakteri dari media yang pertama dipindahkan ke media yang baru dengan ketelitian yang lebih dengan bertujuan agar dapat memperoleh bakteri murni tanpa adanya campuran dari bakteri lain (Indriana *et al.*, 2021).

Pembiakan bakteri dilakukan dengan cara mengambil bakteri dengan menggunakan ose, lalu ditanamkan di media agar miring dengan cara digoreskan. Kultur murni dari *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* diambil secara aseptis menggunakan jarum ose. Kemudian, digoreskan dalam agar miring MHA (*Mueller Hinton Agar*) dengan metode zig-zag lalu diinkubasi dengan menggunakan

inkubator selama 24 jam pada suhu 37°C (Abbas, 2017).

### Pengamatan Zona Hambat

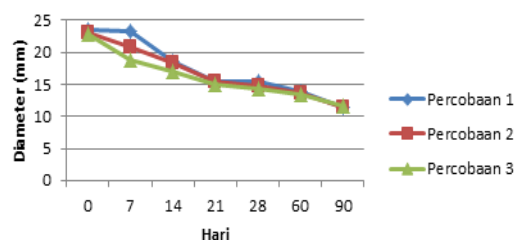
Pengamatan zona hambat dapat dilakukan dengan menginkubasi selama 24 jam dalam incubator dengan suhu 37°C. Zona hambat yang telah terbentuk dapat diukur dengan menggunakan alat jangka sorong (Putrajaya, Hasanah and Kurlya, 2019). Cara mengukur zona hambat atau zona bening dengan mengukur diameter zona bening horizontal dan vertikal lalu hasil yang diperoleh dikurangi lubang sumuran 5 mm (Surjowardojo Puguh, 2016).

Terbentuknya zona hambat atau zona bening terdapat beberapa kelompok aktivitas antibakteri memiliki beberapa golongan yaitu, antibakteri tergolong lemah pada zona hambatnya < 5mm, tergolong sedang pada zona hambatnya antara 5-10 mm, tergolong kuat pada zona hambatnya antara 10-20 mm, dan tergolong sangat kuat pada zona hambatnya >20 mm (Putrajaya, Hasanah and Kurlya, 2019).

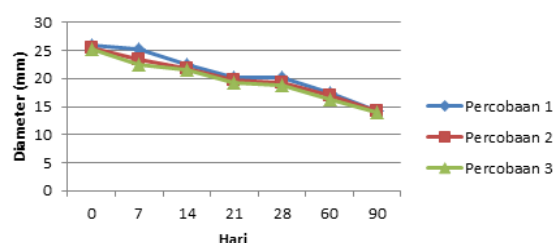
Pada antibiotik kloramfenikol pada sediaan tetes mata konsentrasi terkecil dapat memberikan efektivitas terhadap bakteri bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan ditandai terbentuknya zona hambat pada konsentrasi ½ dosis. Pada penyimpanan obat terdapat batas waktu penyimpanan, obat lambat laun akan mengalami penguraian berdasarkan kimiawi yang dipengaruhi oleh cahaya, suhu dan udara, sehingga pada khasiat dan kandungan obatpun akan berkurang (Purwidyaningrum et al., 2019). Hasil ini dapat dilihat dari waktu rekonstitusi antibiotik sangat berpengaruh pada aktivitas antibiotik kloramfenikol yang dapat menimbulkan zona hambat yang terbentuk waktu ke waktu semakin kecil.

Metode difusi sumuran ini sangat memudahkan untuk mengamati diameter pada zona beningnya yang tidak hanya dipermukaannya akan tetapi sampai kedalam medianya. (Mochammad Maulidie Alfiannor Saputera, Tio Widia Astuti Marpaung, 2019).

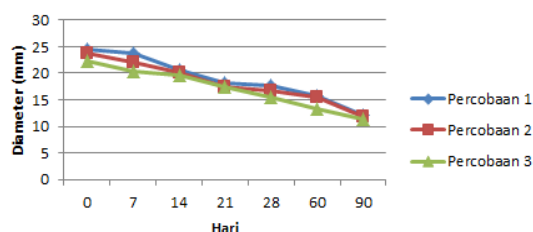
Pengujian bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dapat dilihat pada Gambar 1 sampai 4.



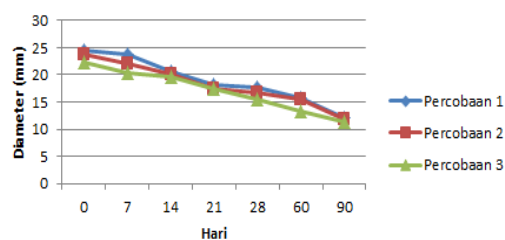
Gambar 1 Grafik diameter zona bening pada sediaan tetes mata kloramfenikol terhadap bakteri *Escherichia coli* pada konsentrasi 1 dosis



Gambar 2 Grafik diameter zona bening pada sediaan tetes mata kloramfenikol terhadap bakteri *Escherichia coli* pada konsentrasi ½ dosis



Gambar 3 Grafik diameter zona bening pada sediaan tetes mata kloramfenikol terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi 1 dosis



Gambar 4 Grafik diameter zona bening pada sediaan tetes mata kloramfenikol terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi ½ dosis

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, efektivitas antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan interval waktu yang berbeda-beda dapat ditandai oleh nilai KHM. Zona hambat yang sudah terbentuk maka pada aktivitas antibakteri memiliki beberapa golongan yaitu, antibakteri yang tergolong lemah zona hambatnya <5mm, tergolong sedang zona hambatnya antara 5-10 mm, tergolong kuat zona hambatnya antara 10-20 mm, dan tergolong sangat kuat zona hambatnya >20 mm (Putrajaya, Hasanah and Kurlya, 2019).

Dari kategori tersebut dapat dilihat pada antibiotik kloramfenikol bisa memberikan nilai KHM terhadap bakteri *Escherichia coli* pada hari ke- 0 sampai hari ke- 7 nilai KHM termasuk pada kategori sangat kuat, pada hari ke- 14 sampai hari ke- 60 nilai KHM termasuk pada kategori kuat, dan pada hari ke- 90 termasuk pada kategori sedang. Sedangkan pada antibiotik kloramfenikol bisa memberikan nilai KHM terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* pada hari ke- 0 sampai hari ke-7 nilai KHM termasuk pada kategori sangat kuat, pada hari ke- 14 sampai hari 90 nilai KHM termasuk pada kategori kuat.

Hasil pada KHM yang diperoleh kloramfenikol terhadap bakteri *Escherichia coli* dan bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki rata-rata diatas 20mm. hal tersebut dapat menunjukkan bahwa daya hambat pada kloramfenikol tergolong sangat kuat. Kloramfenikol adalah antibiotik dengan aktivitas bakteristatik, dan pada dosis tinggi bakterisida. Antibiotik ini memiliki spektrum luas yang dapat menghambat sintesis protein dengan mengikat ribosom dan dengan efeknya membentuk ikatan peptida (Shim *et al.*, 2018).

KHM zona hambat yang terbentuk pada bakteri *Escherichia coli* lebih kecil dibandingkan dengan bakteri *Staphylococcus aureus*. Hal ini dapat disebabkan karena terjadinya perbedaan struktur selnya. Pada dinding sel bakteri *Escherichia coli* lebih kompleks dibandingkan pada bakteri

*Staphylococcus aureus*. Pada dinding sel sebenarnya lebih mudah mengalami denaturasi yaitu pada dinding sel yang tersusun polisakarida dibandingkan yang tersusun fosfolipid. Pada bakteri *Staphylococcus aureus* pada dinding selnya mengandung peptidoglikan, asam teikoat dan asam teikuronat. Maka pada bakteri *Staphylococcus aureus* sebagian dalam polisakarida, sedangkan pada bakteri *Escherichia coli* pada dinding selnya mengandung peptidoglikan yang sangat sedikit sekali dan beberapa pada diantara selaput dalam dan selaput luar dinding sel. Bakteri *Staphylococcus aureus* mengalami proses degenerasi sel sebelum *Escherichia coli* karena membrane luar terbentuk dari fosfolipid dan terdiri dari beberapa protein yang disebut *autolayer* (Shim *et al.*, 2018).

Dari hasil penelitian dilakukan pengujian dengan menggunakan aplikasi SPSS dilakukan uji normalitas. Uji normalitas bertujuan untuk menilai suatu sebaran data variable atau kelompok, dimana sebaran data tersebut berdistribusi normal atau tidak (Fahmeyzan, Soraya and Etmy, 2018). Hasil yang diperoleh dari uji normalitas nilai signifikannya > 0,05 maka semua variable data distribusinya normal, sehingga uji normalitas pada uji *One Way Anova* terpenuhi.

Lalu, menguji kesamaan varian (uji homogenitas) yang bertujuan untuk melihat tingkatan kehomogenan dengan pada asumsi data homogen dengan syarat pengujian yang digunakan signifikansi >  $\alpha$  yaitu  $\alpha = 0,05$  (Jumliadi, Arsyam and Alwi, 2020). Hasil yang diperoleh nilai signifikansi (sig) sebesar 0,373. Karena nilai signifikansi 0,373 > 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa varian dari tujuh kelompok pengujian yang dibandingkan tersebut adalah sama atau homogen. Sehingga, asumsi homogenitas pada uji *One Way Anova* terpenuhi. Selanjutnya, dilakukan uji ANOVA yang bertujuan untuk mengetahui rata-rata sama atau berbeda. Berdasarkan dari hasil *Anova* diketahui nilai sig sebesar 0,000 < 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa rata-rata ketujuh pengujian tersebut berbeda secara signifikan. Pada uji LSD dari

pengujian hari ke- 0 sampai hari ke- 14 ada perbedaan berdasarkan statistik. Namun, ada hal yang menarik pada pengujian hari ke- 21 sampai pengujian hari ke- 28 terdapat tidak ada perbedaan berdasarkan statistik karena terjadinya resistensi. Resistensi merupakan suatu kemampuan pada mikroorganisme (bakteri) untuk melawan dan memberhentikan efektivitas pada obat antibiotik. Pada antibiotik lambat laun akan beradaptasi dengan antibiotik sehingga bakteri ini sulit untuk dibunuh. Selain itu juga, pada pengujian hari ke-21 sampai hari ke-28 mengalami fase stasioner. Fase stasioner adalah dimana bakteri dalam keadaan berhenti dan tidak adanya laju pertumbuhan. Pada fase ini dapat disebabkan dua faktor yaitu habisnya nutrient dan produk hasil dari metabolisme menumpuk dalam medium sehingga dapat menghambat pertumbuhan. Lalu pada pengujian hari ke- 60 sampai hari ke- 90 ada perbedaan berdasarkan statistik. Hal ini terjadi karena mengalami fase kematian. dimana pada nutrient mengalami penurunan dan meningkatnya jumlah produk samping yang mengakibatkan penurunan viabilitas sel. Obat tetes mata yang telah dibuka tidak diperbolehkan disimpan lebih dari 30 hari, kemungkinan sudah terkena kontaminasi dengan kuman (Purwidyaningrum *et al.*, 2019). Selain itu juga dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti cahaya, suhu dan udara. Hal ini lambat laun akan membuat sediaan obat akan terurai secara kimiawi yang dapat menimbulkan kadar dalam obat akan berkurang. Sediaan tetes mata jika telah dibuka lebih dari 30 hari dilihat dari kesterilannya tidak menjamin steril, karena kandungan yang terkandungnya bisa saja rusak atau bahan aktifnya yang seharusnya steril akan terjadi kontaminasi dengan mikroba dan dikhawatirkannya dapat mengakibatkan gangguan tambahan yang mengenai mata (Karuniawati *et al.*, 2021).

#### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelitian, dapat disimpulkan bahwa pada penggunaan setelah rekonstitusi sediaan tetes mata kloramfenikol dapat mempengaruhi nilai pada KHM pada bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus*

pada waktu penggunaannya. Maka penggunaan sediaan tetes mata kloramfenikol tidak boleh digunakan lebih dari 7 hari karena pada pengujian hari ke-7 keefektifitas sediaan tetes mata kloramfenikol sudah mengalami penurunan dilihat dari penurunan zona hambat.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. H. (2017) *Uji Aktivitas Antioksidan dan Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Kapang Endofit dari Akar Tanaman Kayu Jawa (Lannea coromandelica (Houtt.) Merr.)*.
- Agustina, I. M. E. N. L. (2019) 'Kemampuan daya hambat antibakteri antara ekstrak akar beluntas dengan kulit buah mahkota dewa terhadap *Escherichia coli*', *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(1), pp. 238–247.
- Arsini Rini et al (2021) 'Pengaruh Pemberian Sediaan Obat Mata *Beyond Use Date* (BUD) Pada Kelinci Jantan Lokal Jawa'. Skripsi. Tasikmalaya. Program Studi Stikes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya.
- Ayuhecacia, N., Nurzaqia, S. and Ahdy, N. F. (2020) 'Perbedaan Tingkat Pengetahuan Pasien Sebelum Dan Sesudah Pemberian Leaflet Tentang Cara Penggunaan Dan Penyimpanan Obat Tetes Mata Di Apotek Perintis Kuripan Banjarmasin', *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(2), pp. 369–376. doi: 10.36387/jifi.v3i2.567.
- Cahyani, S. D., Poerwoningsih, D. and Wahjutami, E. L. (2019) 'Konsep Hunian Adaptif Sebagai Upaya Penanganan Rumah Tinggal Tidak Layak Huni Terhadap Resistensi Penyakit Infeksi', *Mintakat: Jurnal Arsitektur*, 20(2), pp. 79–91. doi: 10.26905/mj.v20i2.3800.
- Fahmeyzan, D., Soraya, S. and Emy, D. (2018) 'Uji Normalitas Data Omzet Bulanan Pelaku Ekonomi Mikro Desa Senggigi dengan Menggunakan Skewness dan Kurtosis', *Jurnal VARIAN*, 2(1), pp. 31–36. doi: 10.30812/varian.v2i1.331.
- Indriana, Annisa Diyan Meltasari, A. O. T. D.

- (2021) 'Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Herba Krokot (*Portulaca Oleracea* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Epidermidis*', 5.
- Jumliadi, Arsyam, M. And Alwi, M. S. (2020) 'Strategi Komunikasi Pembelajaran Di Rumah Dalam Lingkungan Keluarga Masa Pandemi', *KOMUNIDA: Media Komunikasi Dan Dakwah*, 10(02), Pp. 231–241. Doi: 10.35905/Komunida.V7i2.Http.
- Juriah, S. and Sari, W. P. (2018) 'Jurnal Analis Kesehatan Klinikal Sains', *Klinikal Sains*, 6(1), pp. 24–29. Available at: <http://jurnal.univrab.ac.id/index.php/klinikal/article/view/525/361>.
- Karuniawati, H. *et al.* (2021) 'Pengaruh Sosialisasi DAGUSIBU Obat Tetes Mata Terhadap Peningkatan Pengetahuan Masyarakat Melalui Media Sosial Instagram', *Abdi Geomedisains*, 1(2), pp. 92–98. doi: 10.23917/abdigeomedisains.v1i2.230.
- Kusuma, I. Y. *et al.* (2020) 'Upaya Peningkatan Pemahaman Masyarakat Terhadap *Beyond Use Date* Didesa Kecepit, Kecamatan Punggelan, Kabupaten Banjarnegara', *Pelita Abdi Masyarakat*, 1(1), pp. 6–10.
- Lidia, A. F. and Rahmadiyah, D. C. (2018) 'Pengetahuan Keluarga Berhubungan Dengan Perilaku Pencegahan ISPA Pada Balita', *Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 8(2), pp. 67–74. Available at: <https://journal.stikeskendal.ac.id/index.php/PSKM/article/view/353/236>.
- Mochammad Maulidie Alfiannor Saputera, Tio Widia Astuti Marpaung, N. A. (2019) 'Konsentrasi Hambat Minimum (Khm) Kadar Ekstrak Etanol Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus Littoralis* Hassk) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* Melalui Metode Sumuran', *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 5(2), Pp. 167–173.
- Mulyadi, M., Wuryanti, W. and Sarjono, P. R. (2017) 'Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Kadar Sampel Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) dalam Etanol Melalui Metode Difusi Cakram', *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 20(3), pp. 130–135. doi: 10.14710/jksa.20.3.130-135.
- Purwidyaningrum, I. *et al.* (2019) 'Dagusibu, P3K (Pertolongan Pertama Pada Kecelakaan) di Rumah dan Penggunaan Antibiotik yang Rasional di Kelurahan Nusukan', *Journal of Dedicators Community*, 3(1), pp. 23–43. doi: 10.34001/jdc.v3i1.782.
- Putrajaya, F., Hasanah, N. and Kurlya, A. (2019) 'Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Suruhan (*Peperomia pellucida* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Penyebab Jerawat (*Propionibacterium acnes*) Dengan Metode Sumur Agar', *Edu Masda Journal*, 3(2), p. 123. doi: 10.52118/edumasda.v3i2.34.
- Rikomah, S. E., Novia, D. and Rahma, S. (2018) 'Gambaran Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatri Infeksi Saluran Pernapasan Akut (Ispa) Di Klinik Sint. Carolus Bengkulu', *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4(1), p. 28. doi: 10.51352/jim.v4i1.134.
- Shim, H. *Et Al.* (2018) 'Uji Bioaktivitas Ekstrak Teripang Keling *Holothuria Atra* Sebagai Antibakteri *Staphylococcus Aureus* Dan *Escherichia Coli*', *Advanced Optical Materials*, 10(1), Pp. 1–9. Available At: <https://doi.org/10.1103/Physrevb.101.089902><http://dx.doi.org/10.1016/J.Nantod.2015.04.009><http://dx.doi.org/10.1038/S41467-018-05514-9><http://dx.doi.org/10.1038/S41467-019-13856-1><http://dx.doi.org/10.1038/S41467-020-14365-2><http://dx.doi.org/10.1038/S41467-020-14365-2>
- Sodikin Ahmad (2021) '*Beyond Use Date* Sediaan Sirup Kering Azitromisin'.
- Surjowardojo Puguh, T. S. Eko (2016) 'Daya Hambat Dekok Kulit Apel Manalagi (*Malus Sylvestris* Mill) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia Coli* Dan *Streptococcus Agalactiae* Penyebab Mastitis Pada Sapi Perah', 17(1), Pp. 1–10.
- Tijani, S. N. (2021) '*Beyond Use Date* Sediaan Tetes Telinga Kloramfenikol'. Available At: <https://repository.universitaskendal.ac.id/eprint/1544>
- Utomo, S. B. *et al.* (2018) 'Antibacterial Activity

Test of the C-4-methoxyphenylcalix[4]resorcinarene Compound Modified by Hexadecyltrimethylammonium-Bromide against Staphylococcus aureus and Escherichia coli Bacteria', *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*, 3(3), p. 201. doi: 10.20961/jkpk.v3i3.22742.