

PENGARUH PERBEDAAN SUHU TERHADAP POTENSI TABLET SiproflokSASIN (EKSPERIMEN DENGAN BAKTERI *Escherichia coli*)

Rauhul Akbar Kurniawan, Yunan Jiwintarum, Liana Dwihartati

Abstract: It has been conducted the determination of potency of Ciprofloxacin 500 tablets was storage in temperature 0°C, 10°C, 20°C, 30°C, 40°C for 20 hour. The aim of research is to find out the effect of different temperature for potency of Ciprofloxacin tablets. The method of determination applied is the measure diameter zone inhibition *Escherichia coli* in MHA. The result indicated that was negative interaction temperature storage for potency of Ciprofloxacin tablets.

Kata Kunci: Ciprofloxacin Tablet, Temperature, *Escherichia Coli*, Potency.

PENDAHULUAN

Lingkungan alam sudah berubah, dan datangnya musim pancaroba sulit ditebak. Perubahan cuaca secara ekstrim tidak pelak lagi memunculkan dampak negatif terhadap kesehatan manusia, termasuk kita yang tinggal di negara tropis. Perubahan cuaca pula yang tiba-tiba membuat daya tahan tubuh menurun sehingga rentan terhadap penyakit terutama penyakit infeksi (Anonim, 2009). Penyakit bawaan musim pancaroba dapat menyerang siapa saja. Penyakit infeksi menjangkiti mereka yang memiliki daya tahan tubuh rendah, mobilitas tinggi, dan anak-anak. Kemunculan penyakit infeksi semakin meningkat pada awal perubahan musim, karena banyaknya kotoran yang menjadi vektor bagi bakteri dan virus penyebab penyakit infeksi (Anonim, 2009). Antibiotika termasuk jenis obat yang cukup sering diresepkan dalam pengobatan modern, khususnya berkaitan dengan pengobatan penyakit infeksi (Anief M, 2010). Obat antibiotika tidak selamanya selalu efektif untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri. Hal ini kemungkinan disebabkan telah terjadi resistensi

bakteri terhadap obat antibakteri tertentu, misalnya *Staphylococcus* yang menghasilkan β -laktamase yang dapat menjadi resisten terhadap penisilin G, selain itu beberapa spesies bakteri terutama *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella* dan *Staphylococcus aureus* makin meningkat resistensinya terhadap SiproflokSasin (Jawetz et al., 1996). Antibiotika adalah obat atau zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau membasmi mikroba lain (jasad renik), khususnya mikroba yang merugikan manusia yaitu mikroba penyebab infeksi pada manusia (Tjay dan Rahardja, 2007). Keberhasilan penemuan Penisilin oleh Alexander Flemming pada tahun 1928, telah membuka lembaran baru dimulainya penemuan bermacam-macam antibiotika yang baru dan lebih baru lagi. Hal inilah yang menimbulkan kepercayaan dan harapan yang besar terhadap antibiotika untuk selalu berhasil dalam membunuh bakteri dan menyembuhkan penyakit infeksi. Kepercayaan yang berlebihan ini menimbulkan *overuse* dan *missuse* dari antibiotika

(Anonim, 2009). Antibiotika memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan bakteri dan toksisitasnya relatif kecil bagi manusia. Salah satu antibiotika yang digunakan untuk infeksi yaitu Siprofloksasin. Siprofloksasin mempunyai kelarutan kira-kira 36 mg/mL di air pada suhu 25°C dan harga pKa 6-8,8. Suspensi Siprofloksasin stabil selama 14 hari bila disimpan pada suhu ruang, dan harus disimpan pada suhu kurang dari 30°C. Siprofloksasin diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna dan metabolitnya diekskresikan melalui urin dan feses. Spektrum kerjanya secara *in vitro* aktif melawan Gram negatif dan beberapa Gram positif (Purwanto, 2002). Siprofloksasin merupakan antibiotika sintetik golongan fluoroquinolon dengan spektrum luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Efek antibakteri Siprofloksasin disebabkan oleh gangguan terhadap enzim DNA *topoisomerase* atau bisa disebut DNA-*gyrase* yang dibutuhkan oleh sintesa DNA bakteri (Purwanto, 2002). Tablet Siprofloksasin tersedia dalam dua bentuk sediaan tablet yaitu Siprofloksasin dengan nama dagang dan Siprofloksasin dengan nama generik. Cara penyimpanan yang dianjurkan melalui label pada kemasan adalah tempat yang sejuk dan kering. Suhu sejuk dimaksud adalah berkisar antara 8-15°C. Melalui survei lapangan dapat dikatakan tidak ada apotek yang menyimpan tablet Siprofloksasin dalam ruangan khusus seperti lemari pendingin ataupun melengkapi ruangan apotek dengan pendingin udara. Oleh karena itu pemeriksaan potensi secara mikrobiologi menjadi penting, karena penurunan potensi antibakteri yang mungkin terjadi akibat penyimpanan yang tidak sesuai. Untuk mengetahui

potensi sediaan tablet Siprofloksasin yang beredar di apotek dilakukan dengan menentukan Diameter Zona Hambatan bakteri *Escherichia coli* yang diuji pada media *Mueller – Hinton Agar* (MHA) (Anonim, 2005). *Escherichia coli* adalah bakteri berbentuk batang, bersifat gram negatif, tumbuh baik pada media sederhana dan merupakan penyebab yang paling lazim dari penyakit infeksi saluran kemih dan diare (Jawetz *et al.*, 1996). Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka perlu untuk mengadakan penelitian mengenai “Pengaruh Perbedaan Suhu Terhadap Potensi Tablet Siprofloksasin (Eksperimen dengan Bakteri *Escherichia coli*)”.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan bersifat *true eksperimen* yaitu mengetahui suatu gejala atau perubahan yang timbul akibat dari adanya perlakuan tertentu (Hanafiah, 2010). Rancangan yang dilakukan adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan perlakuan uji potensi tablet Siprofloksasin pada perbedaan suhu penyimpanan yaitu 0°C, 10°C, 20°C, 30°C dan 40°C. Bahan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah : Tablet Siprofloksasin dalam kemasan, Biakan *Escherichia coli*, Aquadest. Alat, media dan reagen penelitian. :Batang Pengaduk, Cawan petri,Dispenser, Inkubator, Labu Erlenmeyer, *Laminary air flow*, Lampu spiritus, Otoklaf, Oven, Penggaris,Pinset,Pipet ukur,Rak tabung,Tabung reaksi,Timbangan analitik,*Yellow tip*, Media dan reagen : Media MHA (*Mueller – Hinton Agar*), Standar kekeruhan *Mc. Farland*, NaCl 0,85% (garam fisiologis) steril. Variabel Penelitian : Variabel bebas dalam penelitian ini adalah perbedaan

suhu. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah potensi tablet Siprofloksasin.

Prosedur Penelitian

a. Pembuatan media MHA (*Mueller-Hinton Agar*)

- 1) Dilarutkan 38 gram media MHA dalam 1 liter Aquades, kemudian periksa keadaan pH media. pH akhir media MHA $7,3 \pm 0,1$. Untuk membuat media sesuai dengan kebutuhan penelitian membutuhkan 125 ml untuk 5 *plate* (masing masing *plate* berisi 25ml) dilakukan penimbangan sebesar :

$$\frac{38 \times 125}{1000} = 4,75 \text{ gram}$$

- 2) Dipanaskan sampai larut sempurna (dididihkan selama 1 menit).
- 3) Disterilkan dalam otoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit.
- 4) Dituang dalam cawan petri steril dengan ketebalan 4 mm, dibiarkan membeku.
- 5) Disimpan dalam lemari es (pada suhu -14°C atau lebih rendah).

b. Pembuatan standar kekeruhan *Mc. Farland* (Soemarmo, 2000).

Standar *Mc. Farland* dibuat dari campuran Asam Sulfat 1% dan Barium Chlorida 1% dengan perbandingan sebagai berikut :

Tabel 4. *Mc Farland Nephelometer Standards*

Unit <i>Mc. Farland</i>	H2SO4 1%	BaCl2 1%	Perkiraan Jumlah Kuman
0,5	9,95 ml	0,05 ml	150 juta/ml
1	9,9 ml	0,1 ml	300 juta/ml
2	9,8 ml	0,2 ml	600 juta/ml
3	9,7 ml	0,3 ml	900 juta/ml
4	9,6 ml	0,4 ml	1200 juta/ml
5	9,5 ml	0,5 ml	1500 juta/ml
6	9,4 ml	0,6 ml	1800 juta/ml
7	9,3 ml	0,7 ml	2100 juta/ml
8	9,2 ml	0,8 ml	2400 juta/ml
9	9,1 ml	0,9 ml	2700 juta/ml
10	9,0 ml	1,0 ml	3000 juta/ml

c. Pembuatan suspensi bakteri

- 1) Diambil koloni bakteri *Escherichia coli* dari sub media kultur menggunakan ose.
- 2) Disuspensikan di dalam air garam fisiologis steril (5 ml).
- 3) Bandingkan dengan standar *Mc Farland*.
- 4) Misalkan 2 unit, maka dilakukan pengenceran menjadi 0,5 unit, dengan rumus

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

$$V_1 \cdot 2 = 5 \cdot 0,5$$

$$V_1 = \frac{2,5}{2} = 1,25 \text{ ml}$$

- 5) Tambahkan air garam fisiologis steril sampai 5 ml.

d. Pembuatan larutan tablet Siprofloksasin

- 1) Tablet Siprofloksasin yang telah disimpan pada suhu 0°C, 10°C, 20°C, 30°C dan 40°C selama 20 jam digerus sampai halus.
- 2) Timbang masing masing sebanyak 10 mg dengan perhitungan : Tablet Siprofloksasin = $5\mu\text{g}/\mu\text{l} \times 2 \text{ ml}$
 $= 5\text{mg}/\text{ml} \times 2 \text{ ml}$
 $= 10 \text{ mg}$
- 3) Masing masing dilarutkan menggunakan aquadest steril.

Prosedur kerja

- 1) Masukkan swab kapas steril ke dalam tabung berisi suspensi bakteri yang setara dengan 0,5 unit *Mc Farland*.
- 2) Biarkan sampai meresap ke dalam swab kapas.
- 3) Ambil suspensi bakteri dengan swab kapas steril tersebut, kemudian tekan tekan pada dinding tabung suspensi bakteri, lalu goreskan secara merata pada media MHA.
- 4) Diinkubasi pada suhu kamar (preinkubasi) selama 10 menit.
- 5) Tambahkan larutan tablet Siprofloksasin konsentrasi 5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ pada media MHA yang sudah ditanami suspensi bakteri.
- 6) Diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.
- 7) Diukur diameter zona hambatan tablet Siprofloksasin dengan menggunakan penggaris dalam satuan millimeter (mm).

Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah diameter hambatan antibiotika tablet

Siprofloksasin terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, pada perbedaan suhu penyimpanan yaitu suhu 0°C, 10°C, 20°C, 30°C dan 40°C. Diameter diukur dengan beralaskan kertas warna gelap atau latar belakang sedikit gelap, dengan mata langsung. Diukur diameter zona hambatan yang terjadi pada media MHA menggunakan penggaris. Hasil pengukuran diameter zona hambatan dinyatakan dalam satuan millimeter (mm) dan dibandingkan dengan standar untuk memperoleh kepastian laporannya : Resisten, *Intermediete*, atau sensitif (Soemarmo, 2000). Besarnya hasil pengukuran yang didapatkan pada masing masing media kemudian dibandingkan untuk melihat apakah ada perbedaan hasil diameter zona hambatan antibiotika. Untuk mengetahui adanya pengaruh perlakuan terhadap masing masing variabel dilakukan uji Kruskal- wallis karena menggunakan skala data ordinal pada variabel bebas dan skala data rasio pada variabel terikat. Uji ini dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% atau $\alpha = 0,05$.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Data hasil penelitian pengaruh perbedaan suhu terhadap potensi tablet Siprofloksasin (eksperimen dengan bakteri *Escherichia coli*), penyimpanan 0°C, 10°C, 20°C, 30°C, dan 40°C selama 20 jam dengan replikasi masing masing perlakuan 5 kali, dengan pengukuran hasil berupa diameter zona hambatan yang terbentuk seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengukuran diameter zona hambatan larutan tablet Siprofloksasin terhadap pertumbuhan *Escherichia coli*.

Perlakuan	Besar zona hambatan (mm)					Total perlakuan	Rata rata perlakuan
	1	2	3	4	5		
T1	40	36	40	40	36	192	38,4
T2	40	40	34	40	40	194	38,8
T3	36	34	34	36	40	180	36,0
T4	36	34	36	36	36	178	35,6
T5	36	36	36	38	36	182	36,4
Grand total						926	
Grand mean							185,2

Keterangan :

T1 : tablet Siprofloksasin yang disimpan pada suhu 0°C selama 20 jam.

T2 : tablet Siprofloksasin yang disimpan pada suhu 10°C selama 20 jam.

T3 : tablet Siprofloksasin yang disimpan pada suhu 20°C selama 20 jam.

T4 : tablet Siprofloksasin yang disimpan pada suhu 30°C selama 20 jam.

T5 : tablet Siprofloksasin yang disimpan pada suhu 40°C selama 20 jam.

GT : total perlakuan.

GM : rata rata perlakuan.

Berdasarkan tabel 1. dapat dilihat bahwa hasil uji penelitian pengaruh perbedaan suhu terhadap potensi tablet Siprofloksasin (eksperimen dengan bakteri *Escherichia coli*) luas rata rata zona hambatan tablet Siprofloksasin terhadap bakteri *Escherichia coli* yang disimpan selama 20 jam pada suhu 0°C adalah 38,4 mm, pada suhu 10°C adalah 38,8 mm, pada suhu 20°C adalah 36,0 mm, pada

suhu 30°C adalah 35,6 mm dan pada suhu 40°C adalah 36,4 mm. Untuk menguji hipotesis penelitian ada pengaruh perbedaan suhu penyimpanan terhadap potensi tablet Siprofloksasin (eksperimen dengan bakteri *Escherichia coli*), dilakukan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* pada tingkat kepercayaan 95% atau $\alpha = 0,05$. Adapun hasil uji statistik tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji *Kruskal-Wallis*

Ranks

Suhu Penyimpanan tablet		N	Mean Rank
Diameter Zona Hambatan (mm)	Suhu 0°C selama 20 jam	5	17.10
	Suhu 10°C selama 20 jam	5	17.70
	Suhu 20°C selama 20 jam	5	9.50
	Suhu 30°C selama 20 jam	5	8.90
	Suhu 40°C selama 20 jam	5	11.80
	Total	25	

Uji Statistik

	Diameter Zona Hambatan (mm)
<i>Chi-Square</i>	7.503
<i>df</i>	4
<i>Asymp. Sig</i>	0.112

Tabel 2 menunjukkan hasil uji statistik *Kruskal-Wallis* probabilitas 0,112 lebih besar dari α 0,05, artinya hipotesis nol (H_0) yang menyatakan tidak ada pengaruh perbedaan suhu terhadap potensi tablet Siprofloksasin diterima dan hipotesis alternatif (H_a) yang menyatakan ada pengaruh perbedaan suhu terhadap potensi tablet Siprofloksasin ditolak.

PEMBAHASAN

Ketidakstabilan formulasi obat dapat dideteksi dalam beberapa hal dengan suatu perubahan penampilan fisik, warna, bau, rasa dan tekstur dari formulasi tersebut, sedangkan dalam hal lain perubahan kimia dapat terjadi yang tidak dapat dibuktikan sendiri dan hanya dapat dipastikan melalui analisis kimia (Ansel, 1989). Dalam kebanyakan hal penyaluran obat, ahli farmasi diharapkan menggunakan jenis wadah yang sama yang telah dipersiapkan dalam produk produk hasil pabrik dan kondisi penyimpanan yang tepat sebagaimana diperlukan untuk beberapa obat tertentu harus dijaga oleh ahli farmasi dan pasien serta memperhatikan tanggal kadaluarsa. Perubahan sifat tablet yang terjadi, baik secara fisik maupun penurunan khasiatnya, merupakan indikator kerusakan terhadap kemunduran mutu tablet. Menurut Howard C. Ansel, kestabilan produk obat dipengaruhi oleh faktor – faktor : temperatur, pH, oksidasi, cahaya, mikroorganisme. Berdasarkan hasil penelitian pengaruh perbedaan suhu terhadap potensi tablet Siprofloksasin (eksperimen dengan

bakteri *Escherichia coli*), didapatkan diameter zona hambatan yang sensitif dari perlakuan suhu penyimpanan yang berbeda (0°C, 10°C, 20°C, 30°C, dan 40°C). Diameter zona hambatan yang dihasilkan pada tablet Siprofloksasin yang telah disimpan pada suhu 0°C yaitu rata rata sebesar 38,4 mm, pada suhu 10°C rata rata sebesar 38,8 mm, pada suhu 20°C rata rata sebesar 36,0 mm, pada suhu 30°C rata rata sebesar 35,6 mm dan pada suhu 40°C rata rata sebesar 36,4 mm. Data hasil penelitian diolah dengan menggunakan uji statistik *Kruskal – Wallis* dan menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh perbedaan suhu penyimpanan terhadap potensi tablet Siprofloksasin. Hasil yang seperti tersebut diatas bisa disebabkan karena tablet Siprofloksasin yang digunakan disimpan dalam kemasan sehingga hal hal yang mempengaruhi kestabilan obat seperti pengaruh perubahan pH, suhu, oksidasi, cahaya, dan mikroorganisme dapat dikendalikan, sehingga tidak menyebabkan perubahan perubahan pada obat termasuk potensi atau kekuatan obat tersebut. Potensi yang disebut juga kosentrasi dosis efektif, adalah suatu ukuran berapa banyak obat dibutuhkan untuk menghasilkan suatu respon tertentu. Makin rendah dosis yang dibutuhkan untuk suatu respon yang diberikan, makin poten obat tersebut. Potensi paling sering dinyatakan sebagai dosis obat yang memberikan 50% dari respon maksimal (ED50). Obat dengan ED50 yang rendah lebih poten daripada obat dengan ED50 yang lebih besar. pH merupakan

penentu dalam kestabilan obat yang cenderung mengalami peruraian hidrolitik. Untuk kebanyakan obat-obat yang dapat dihidrolisis pH kestabilan optimum adalah pada sisi asam, pada pH antara 5 sampai 6. Oleh karena itu melalui penggunaan zat pendapar yang tepat, kestabilan senyawa-senyawa yang tidak stabil dapat ditingkatkan. Oksidasi dari suatu zat kimia dalam suatu preparat farmasi biasanya disertai dengan penambahan warna dari preparat itu, menghasilkan endapan atau suatu perubahan dalam bau preparat yang lazim. Proses oksidasi dialihkan, dan kestabilan dari obat diawetkan dengan zat-zat yang disebut *antioksidan*. Karena kestabilan dari obat-obat yang dapat dioksidasi dapat dipengaruhi oleh oksigen, sediaan farmasi tentu membutuhkan suatu atmosfer bebas oksigen selama proses pembuatan dan penyimpanannya. Untuk mencegah pemaparan ini, obat-obat yang sensitif terhadap oksigen dapat dibuat dalam keadaan kering, seperti juga preparat cair dapat dikemas dalam wadah yang disegel dengan udara diganti dengan suatu gas inert seperti nitrogen. Cahaya bekerja sebagai katalis untuk reaksi oksidasi, gelombang cahaya memindahkan energinya (*foton*) ke molekul-molekul obat, membuat molekul-molekul obat tersebut lebih reaktif melalui kenaikan kemampuan energi sebagai kewaspadaan terhadap percepatan proses oksidasi. Preparat-preparat sensitif dikemas dalam gelas berwarna yang dapat menahan masuknya cahaya atau wadah tidak tembus cahaya. Disamping stabilisasi preparat farmasi terhadap peruraian fisik dan kimia karena kondisi lingkungan yang berubah tentu juga harus diawetkan terhadap kontaminasi mikroba, untuk menjaga kondisi aseptis

selama waktu penyimpanan dan penggunaan. Obat mudah mengalami kerusakan apabila disimpan terlalu lama dan biasanya kerusakan tersebut berlangsung secara terus menerus. Kerusakan ini terutama disebabkan oleh karena obat bersifat higroskopis, sehingga sangat rentan terhadap pengaruh suhu dan kelembaban udara yang rendah (Anonim, 2006). Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa umur simpan tablet sangat dipengaruhi oleh kondisi penyimpanan. Setyowati (2005), telah melakukan penelitian tentang evaluasi umur simpan tablet *effervescent* probiotik pada variasi suhu penyimpanan. Dari hasil penelitian bahwa suhu dan kelembaban udara (RH) penyimpanan berpengaruh terhadap laju kelarutan tablet *effervescent*. Pada suhu penyimpanan yang lebih tinggi dari suhu transisi gelas (T_g) komponen penyusun tablet, akan menyebabkan tablet berada dalam kondisi yang tidak stabil, sehingga terjadi perubahan fase dari padat (*solid*) menjadi *rubbery*. Sedangkan pada penyimpanan kelembaban udara (RH) yang tinggi, keberadaan uap air juga semakin tinggi yang dapat berfungsi sebagai pemicu terjadinya reaksi *effervescing*, sehingga ketika tablet dilarutkan, reaksi antara komponen asam (asam sitrat) dan komponen basa (natrium bikarbonat) berjalan lambat. Hal ini menyebabkan waktu yang diperlukan tablet untuk larut secara sempurna dan menjadi bagian yang tersuspensi juga semakin lama. Hasil penelitian menunjukkan bahwa suhu sangat berpengaruh terhadap kerusakan tablet *effervescent* selama penyimpanan. Faktor yang berkaitan dengan upaya mempertahankan kualitas produk obat adalah teknik pengemasan dan kondisi penyimpanan yaitu

suhu dan kelembaban udara. Suatu obat meskipun memiliki efek farmakologi yang baik dan efek samping yang kecil, tetapi tidak stabil selama penyimpanan, maka efektivitasnya menjadi sangat rendah setelah digunakan oleh konsumen.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Penyimpanan tablet Siprofloksasin pada suhu 0°C, 10°C, 20°C, 30°C dan 40°C selama 20 jam menunjukkan hasil diameter zona hambatan pada bakteri *Escherichia coli* antara 35,6 mm sampai 38,8 mm.
2. Penyimpanan tablet Siprofloksasin pada suhu 0°C, 10°C, 20°C, 30°C dan 40°C selama 20 jam menunjukkan hasil uji potensi tablet Siprofloksasin yang disimpan pada suhu antara 0°C - 40°C tetap sensitif terhadap bakteri *Escherichia coli*.
3. Tidak ada pengaruh dari perbedaan suhu penyimpanan terhadap potensi tablet Siprofloksasin (eksperimen dengan bakteri *Escherichia coli*)

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh perubahan suhu terhadap potensi tablet Siprofloksasin yang telah disimpan pada waktu yang lebih lama (lebih dari 20 jam), dan pada antibiotika jenis lain.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada suhu yang lebih rendah dari 0°C dan lebih tinggi dari 40°C.

3. Dilakukan penelitian untuk mengetahui perubahan potensi terhadap pengaruh faktor lain yang mempengaruhi kestabilan obat.
4. Dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi obat yang tidak disimpan dalam kemasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief Moh. 2004. *Prinsip Umum dan Dasar Farmakologi*, cetakan ketiga. Gajah Mada University Press.
- Anief Moh. 2006. *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik*. Gajah Mada University Press.
- Anief Moh. 2010. *Penggolongan Obat Berdasarkan Khasiat dan Penggunaan*, cetakan kesepuluh. Gajah Mada University Press.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia* edisi IV. Indonesia Departemen Kesehatan. Jakarta.
- Anonim 2004. *Vademecum Obat Generik Berlogo*. PT Kimia Farma.
- Anonim. 2007. *Farmakologi dan Terapi* Edisi 5. Bagian Farmakologi. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. Jakarta.
- Ansar, Budi Raharjo, Zuheid Noor, Rochmadi. 2006. *Pengaruh Temperatur dan Kelembaban Udara Terhadap Kelarutan Tablet Effervescent*. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(2), 63 – 68.
- Ansel HC. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, edisi keempat. Universitas Indonesia Press.
- Fauzia, Wiryanto, Sofyan Lubis. 2005. *Pemeriksaan Potensi Tablet Siprofloksasin Yang Beredar di Apotek Kota Medan Dengan Metode Pengenceran*. *Majalah Kedokteran Nusantara* volume 38. No 4.
- Hanafiah,KA. 2010. *Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi* edisi Ketiga. PT Gravindo Persada. Jakarta.
- Jawetz, E., J.L. Melnick., E.A. Adelberg., G.F. Brooks., J.S. Butel., dan L.N. Ornston. 1996. *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi ke-20 (Alih bahasa : Nugroho &

- R.F.Maulany). Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta
- Purwanto Hardjasaputra SL. 2002. *DOI Data Obat di Indonesia keterangan lengkap dari obat obat yang beredar di Indonesia*. Grafidian Medipres.
- Setyowati, D., 2005. *Studi Pembuatan dan Evaluasi Umur Simpan Tablet Effervescent Probiotik*. Tesis, Fakultas Teknologi Pertanian UGM, Yogyakarta.
- Syamsuni, 2006. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*.
- Soemarmo. 2000. *Isolasi dan Identifikasi Bakteri Klinik*. Depkes RI. Yogyakarta.
- Tjay Tan Hoan dan Raharja Kirana. 2007. *Obat Obat Penting : Khasiat, Penggunaan dan efek sampingnya*. PT Gramedia Jakarta.